



Espacenet

## Bibliographic data: JP 11508587 (T)

### CONTROLLED RELEASE FORMULATIONS FOR POORLY SOLUBLE DRUGS

**Publication date:** 1999-07-27

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**

- **International:** A61K31/445; A61K47/34; A61K47/38; A61K9/14; A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/48; A61K; (IPC1-7): A61K47/38; A61K9/22
- **European:** A61K9/14H6; A61K9/20K2; A61K9/28H6B2; A61K9/28H6F2; A61K9/48A

**Application number:** JP19960504959T 19960701

**Priority number(s):** WO1996IE00039 19960701; IE19950000492 19950703; US19950000897P 19950706

**Also published as:**

- WO 9702017 (A1)
- ZA 9605609 (A)
- TW 426528 (B)
- SK 175997 (A3)
- PL 324402 (A1)
- more

**Abstract not available for JP 11508587 (T)**

**Abstract of corresponding document: WO 9702017 (A1)**

A controlled release formulation for oral administration comprises a solid dispersion of a poorly soluble active ingredient in a hydrophilic poloxamer, the solid dispersion being a component of a core and the core as such or following coating of the core with a polymeric coating being effective to achieve therapeutic levels of the active ingredient over extended periods of time (24 hours or longer) following oral administration. The formulation can be in a multi-particulate form such as pellets or mini-tablets or in the form of tablets. Examples of active ingredients whose solubility and therapeutic effectiveness can be improved with the formulation are cisapride, cyclosporin, diclofenac, felodipine, ibuprofen, indomethacin, nifedipine, nifedipine, terfenadine and theophylline.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平11-508587

(43) 公表日 平成11年(1999) 7月27日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 9/22  
47/38

A 6 1 K 9/22  
47/38

F  
C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 67 頁)

(21) 出願番号 特願平9-504959  
(86) (22) 出願日 平成8年(1996) 7月1日  
(85) 翻訳文提出日 平成9年(1997) 12月26日  
(86) 国際出願番号 P C T / I E 9 6 / 0 0 0 3 9  
(87) 国際公開番号 W O 9 7 / 0 2 0 1 7  
(87) 国際公開日 平成9年(1997) 1月23日  
(31) 優先権主張番号 9 5 0 4 9 2  
(32) 優先日 1995年7月3日  
(33) 優先権主張国 アイルランド (I E)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 0 0 0 , 8 9 7  
(32) 優先日 1995年7月6日  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 エラン コーポレーション ピーエルシー  
アイルランドカウンティ ウェストミース  
アスロン モンクスランド インダスト  
リアル エステート (番地なし)  
(72) 発明者 クランシー, モーリス・ジョセフ・アンソ  
ニー  
アイルランド国カウンティ・ウェストミ  
ース, アスロン, オーバーン・ハイツ 58  
(72) 発明者 カミング, ケネス・アイエン  
アイルランド国ダブリン 1, ノース・グ  
レイト・ジョージズ・ストリート 46, ア  
パートメント 19  
(74) 代理人 弁理士 社本 一夫 (外5名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 難溶性薬物の制御放出製剤

(57) 【要約】

経口投与用の制御放出製剤は、親水性ポリキサマー中の  
難溶性有効成分の固体分散系を含み、この固体分散系は  
コアの成分であり、コアはそれ自体として又はポリマー  
コーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間  
(24時間以上) にわたって有効成分の治療レベルを維  
持するために有効である。製剤は例えばベレット若しく  
は小型錠剤のような多重粒子形又は錠剤の形状であるこ  
とができる。この製剤によってその溶解度と治療効果と  
が改良されることができる有効成分の例は、シサプリ  
ド、シクロスポリン、ジクロフェナク、フェロジピン、  
イブプロフェン、インドメタシン、ニカルジピン、ニフ  
エジピン、テルフェナジン及びテオフィリンである。

## 【特許請求の範囲】

1. 親水性ポリキサマーポリマー中に難溶性有効成分の固体分散系を含む、経口投与用の制御放出製剤であって、前記固体分散系がコアの成分であり、前記コアがそれ自体として又はポリマーコーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間にわたる前記有効成分の治療レベルを得るために有効である上記製剤。

2. 前記固体分散系に1種以上の錠剤形成成分がブレンドされて、錠剤コアが形成され、前記錠剤コアがそれ自体として又はポリマーコーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間にわたる前記有効成分の治療レベルを得るために有効である、請求項1記載の製剤。

3. 固体分散系が界面活性剤要素を包含する、請求項1又は2に記載の製剤。

4. 界面活性剤要素がラウリル硫酸ナトリウム、カルボン酸ナトリウム、アルキルスルフェート、ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレンエーテル、ソルビタンエステル、エトキシ化ソルビタンエステル及びアルキルトリメチルアンモニウムハライド並びにこれらの混合物から選択される、請求項3記載の製剤。

5. 固体分散系が酸要素を包含する、請求項1～4のいずれかに記載の製剤。

6. 酸要素がアジピン酸、アスコルビン酸、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸及び酒石酸から選択される、請求項5記載の製剤。

7. 固体分散系が塩基要素を包含する、請求項1～4のいずれかに記載の製剤。

8. 塩基要素が炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムから選択される、請求項7記載の製剤。

9. 界面活性剤、酸又は塩基要素が有効成分に対して0.01:1.0から5.0:1.0までの重量比で存在する、請求項3～8のいずれかに記載の製剤。

10. 有効成分とポロキサマーとが重量で0.1:1.0から10.0:1.0までの量で存在する、請求項1～9のいずれかに記載の製剤。

11. ポロキサマーが60重量%～90重量%のポリオキシエチレンを含有する、請求項1～10のいずれかに記載の製剤。

12. 多重粒子の形状である、請求項1～11のいずれかに記載の製剤。

13. 小型錠剤形である、請求項1～12のいずれかに記載の製剤。

14. 前記固体分散系の即時放出量を包含する、請求項12又は13に記載の製剤。

15. 錠剤の形状である、請求項1～11のいずれかに記載の製剤。

16. 錠剤コアがヒドロゲルマトリックス中に分散した前記固体分散系によって定義される、請求項2～11及び15のいずれかに記載の製剤。

17. ヒドロゲルマトリックスが水膨潤性ポリマーから形成される、請求項16記載の製剤。

18. 水膨潤性ポリマーが5～75重量%量のヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項17記載の製剤。

19. コアが多孔質の速度制御膜によって囲まれている、請求項15記載の製剤。

20. 有効成分がシサプリド、シクロスポリン、ジクロフェナク、フェロジピン、イブプロフェン、インドメタシン、ニカルジピン、ニフェジピン、テルフェナジン及びテオフィリンから選択される、請求項1～19のいずれかに記載の製剤。

21. 実質的に本明細書の上記で説明し、例示した通りである、経口投与用の制御放出製剤。

## 【発明の詳細な説明】

難溶性薬物の制御放出製剤技術分野

本発明は、経口投与用の難溶性薬物の制御放出製剤に関する。

背景技術

特定の溶解パターンを有し、活性物質の制御吸収を生じ、それ故、より効果的な投薬を生じる、種々な制御吸収／放出薬剤製剤は入手可能である。治療法への多くの活性物質の使用は溶解性の問題によって複雑化される。数種類の不溶性薬物の場合には、例えば微粒子化、非晶質共沈物の形成、又はシクロデキストリンのような物質を用いた包接複合体の製造のような、種々な方法が溶解度を強化するために用いられている。種々な配合方法を用いて、種々な界面活性剤も種々な不溶性化合物の溶解度を強化するために用いられている。

例えばニフェジピンのような、数種類の薬物はイオン化不能であり、胃腸管のあらゆる部分を通して低い溶解度を示す。他の薬物は性質が塩基性又は酸性であり、胃腸管の種々な部分においてpH依存性の限定された溶解度を示す。このような1例はシサプリド(cisapride)であり、これは本質的に塩基性であり、胃腸管の上部の酸性条件下では比較的低い溶解度のみを有するが、さらに胃腸管を下って通過するにつれて非常に難溶性になる。

我々のEP0232155B1とEP0274176は薬物投与系に用いるための吸着質(adsorbate)を述べている。EP0232155B1は薬剤学的に有用な有効成分と、顆粒化されてから、ポリマー又はポリマー混合物とブレンドされた架橋ポリマー上に吸着された不活性な物質との混合物から成り、持続放出薬物投与マトリックス系を形成する吸着質を述べている。EP0274176は、薬剤学的に有用なジヒドロピリジンと、架橋ポリビニルピロリドン上に吸着された55,000より大きい平均分子量を有するポリビニルピロリドンとの混合物の吸着質に基づく持続放出カプセル及び錠剤製剤であって、該吸着質が、持続放出効果を得るために水の存在下でゲル化する少なくとも1種のポリマーとブレンドされたものである製剤を述べている。

不良な生体利用性の有効成分の生体利用性が強化され、効果的に制御される、

改良された薬物投与系を提供することが、本発明の目的である。

有効成分の半減期に依存して24時間まで又は24時間を越える期間に関して治療レベルを与える難溶性有効成分の制御放出投与形を提供することが、本発明の他の目的である。

#### 発明の開示

本発明は、親水性ポリキサマー(poloxamer)ポリマー中の難溶性有効成分の固体分散系を含む経口投与用の制御放出製剤であって、前記固体分散系がコアの要素(component)であり、前記コアがそれ自体として又はポリマーコーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間にわたって前記有効成分の治療レベルを得るために効果的である制御放出製剤を提供する。

本発明による製剤において固体分散系中に難溶性有効成分を配合すると、有意なレベルの溶解性／湿潤性強化が得られ、その上、*in vivo*において長期間にわたる前記有効成分の治療レベルが得られることが判明している。

好ましくは、固体分散系に1種以上の錠剤化用成分をブレンドして、錠剤コアを形成する、前記錠剤コアはそれ自体として又はポリマーコーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間にわたって前記有効成分の治療レベルを得るために効果的である。

上述した種類の多様な有効成分の種々な溶解度に適応するために、有効成分の溶解度／湿潤性強化をさらに改良するための1種以上の成分を固体分散系に含めることが必要であると考えられる。

したがって、固体分散系は界面活性剤要素を包含することができる。この界面活性剤はアニオン、カチオン又は非イオン界面活性剤であることができる。好ましい界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウム、カルボン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレンエーテル、ソルビタンエステル、エトキシ化ソルビタンエステル及びアルキルトリメチルアンモニウムハライド並びにこれらの混合物から選択される。

或いは、固体分散系は酸要素を包含することができる。好ましい酸要素はアジピン酸、アスコルビン酸、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸及び酒石酸から選択される。

さらに、別の態様では、固体分散系は塩基要素を包含することができる。好ましい塩基要素は炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムから選択される。

好ましくは、界面活性剤、酸又は塩基要素は有効成分の0.01:1.0から5.0:1.0までの重量比で存在する。

このような界面活性剤、酸又は塩基要素は以下では集約的に補助剤と呼ぶことにする。

また、好ましくは、界面活性剤とポロキサマーとは重量で0.1:1.0から10.0:1.0までの量で存在する。

本明細書におけるポロキサマーとは、2種類以上のポロキサマーの組合せをも意味する。

ポロキサマーポリオールはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの一連の密接に関連したブロックコポリマーである。

さらに詳しくは、ポロキサマーポリオールは $\alpha$ -ヒドロ- $\omega$ -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ポリ(オキシエチレン)ブロックコポリマーであり、より一般的にはポリエチレン-プロピレングリコールコポリマー又はポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーとして知られる。好ましいポロキサマーは60~90重量%、より好ましくは70~80重量%のポリオキシエチレン部分を含有する。

ポリオキシエチレンセグメントは親水性であるが、ポリオキシプロピレンセグメントは疎水性である。ポロキサマーの全ては組成において化学的に類似しており、製造中に添加されるプロピレンオキシドとエチレンオキシドとの相対的量においてのみ異なる。親水性セグメントは分子の15~90%を占めることができる。上述したように、本発明によって用いるために望ましいものは60~90重量%、特に70~80重量%の親水性ポリオキシエチレンセグメント又は配列を有する。このようなポロキサマーポリオールは以下ではポロキサマーと呼ぶが、商品名Lutrol、Monolan及びPluronicによって知られる。

ポロキサマーは数字によっても定義される。数字の最初の2つの桁(digit)は

、100を乗じたときに、分子のポリオキシプロピレン（POP）部分のほぼ平均分子量に相当する。第3桁は、10を乗じたときに、ポリオキシエチレン（POE）部分の重量％に相当する。それらのPluronic名称で呼ばれるときに、最初の2つの桁は1000を乗じた場合に、総分子量を意味し、第3桁は10を乗じたときに、分子中のPOEの近似割合（％）を表す。付随する大文字は物理的状态を表す：L＝液体、P＝ペースト、及びF＝固体。さらなる情報に関しては、Pharmaceutical Technology Europe May 1994を参照することができる。

本発明によって用いるために好ましいボロキサマーはFシリーズである。Fシリーズにおける特に好ましいボロキサマーはF68、F108及びF127であり、特に、BASFによって商標Lutrol F68、Pluronic F108及びLutrol F127で販売されるボロキサマーが好ましい。

これらのボロキサマーに関するさらなる情報はBASF（Ireland）Limitedから供給されるテクニカル インフォメーションシートから得ることができる。

ボロキサマーを溶解し、次に、有効成分と任意の補助剤（単数又は複数種類）とを熔融ボロキサマー中に分散させる。

ボロキサマーをステンレス鋼容器中で適当に熔融する。熔融した物質に、有効成分と、任意の補助剤（単数又は複数種類）と、用いる場合の不活性フィラーとを徐々に時間をかけて加える。混合物を冷却しながら攪拌して、30～300 $\mu$ mの範囲内のメジアン粒度にまで粉碎する。

或いは、有効成分と、任意の補助剤（単数又は複数種類）と、ボロキサマーとを有機溶媒（単数又は複数種類）中に溶解して、溶媒を蒸発させて、熔融ボロキサマーを冷却し、30～300 $\mu$ mの範囲内のメジアン粒度にまで粉碎する。

種々な難溶性の有効成分が本発明によって用いられるボロキサマーの熔融形中に容易に分散可能であることが判明している。有効成分と、場合により使用される補助剤（単数又は複数種類）と、ボロキサマーとは、冷却すると、乾燥した硬質固体を形成し、この固体は容易に磨砕又は粉碎することができる。本発明において固体分散系のためのポリマーベースとしてボロキサマーを選択したのは、こ



の理由からである。

本発明による固体分散系は例えば不活性フィラーのような賦形剤を包含することができる。不活性フィラーは適当には水溶性の不活性フィラーである。不活性フィラーの例はラクトース、特にラクトース1水和物である。例えばラクトースのような不活性フィラーを含めることはポロキサマーの融点を下げる効果を有することができる。

不活性フィラーの混入は得られた溶解度に不利な影響を及ぼさないことが判明している。しかし、不活性フィラーの混入は総合的な加工性を有意に改良して、錠剤への圧縮成形に非常に適した微粉状物質を生じる。不活性フィラーは3～35重量%の量で適当に用いられる。

有効成分は上記種類の任意の難溶性薬物であることができる。このような薬物の例はシサプリド、シクロスポリン、ジクロフェナク、フェロジピン、イブプロフェン、インドメタシン、ニカルジピン、ニフェジピン、テルフェナジン及びテオフィリンである。

本発明の目的は、持続的な長時間にわたる吸収を達成するために、例えばシサプリドのような難溶性有効成分を胃腸管内の遠位部位において容易に可溶化される、吸収可能な形で提供することである。固有に低く、有意にpH依存性であるシサプリドの水溶解度は、シサプリドは通常、含水率とpHとがその溶解度に不利な影響を与える胃腸管内のより遠位部位に送られるにつれて、溶解度がさらに限定されるようになる。本発明が何らかの理論的説明によって縛られることを望む訳ではないが、上述したような固体分散系の使用によって得られるシサプリドの溶解度増強が、可溶化された吸収可能なシサプリドの利用可能性を促進する最適の微細環境(micro-environment)を招来すると考えられる。さらに、用いる制御放出系と組み合わせた固体分散系中のヒドロキシ酸の存在はヒドロキシ酸の漸次利用可能性を生じて、放出速度曲線の大部分にわたるシサプリドの可溶化を促進する。

以下で述べるように、他の難溶性の有効成分によっても、同様の結果が得られる。

本発明による固体経口投与形はカプセルの形状でありうる。

したがって、本発明によるカプセルは例えばペレット又は小型錠剤のような多重粒子形の本発明による製剤を含有することができる。

適当には、カプセルは上記で定義したような固体分散系を含む、有効成分を即時放出するためのペレット又は小型錠剤のある一定量を包含する。

種々な多重粒子形又は少数の不連続ユニット(discrete unit)をカプセル形で供給することができる。

カプセルは硬質又は軟質ゼラチンカプセルであることができる。

或いは、本発明による固体経口投与形は錠剤の形状であることができる。

錠剤はヒドロゲルマトリックス中に分散した、上述したような固体分散系によって定義される錠剤コアから成ることができる。この錠剤形では、固体分散系を圧縮成形して、湿潤時に膨潤してヒドロゲルを形成するポリマー又はポリマー混合物を含有する投与形にする。この投与形からの有効成分の放出速度は、膨潤した錠剤本体(tablet mass)からの拡散と、錠剤表面の時間をかけての侵食との両方によって制御される。有効成分の放出速度は、錠剤当たりのポリマー量と用いるポリマーの固有粘度(inherent viscosity)との両方によって制御されるであろう。

水膨潤性ポリマーは適切には5～75重量%の量でのヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である。本明細書におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、数種類のヒドロキシプロピルメチルセルロースの組合せを意味する。

適切には、HPMC又は他の水膨潤性セルロースポリマーは5～75重量%、より好ましくは10～60重量%の量で存在する。

本発明によって用いるために特に好ましい種類のHPMCは、商標Methocelで販売されているHPMCである。

HPMC又は他の水膨潤性セルロースポリマーの使用量は、その粘度に依存する。一般には、ポリマーの粘度が高ければ高いほど、望ましい放出性を与えるためのポリマーの必要量はますます少なくなる。

適当なMethocelは、Methocel K15Mであり、これの2%溶液は15,000センチポアズの粘度を有する。他の適切なMethocel

は、望ましい放出特性に依存して、Methocel K4M、K100M、K100LV又はE、F及びJ等級を包含する。

上述したように、ヒドロゲルマトリックスの使用は錠剤を膨潤させ、錠剤表面の侵食と錠剤本体からの拡散とによって制御された形式で薬物を放出させる。異なる内部粘度を有する数種類のセルロースポリマーを溶解速度の制御のために用いることが好ましい。

ヒドロゲルは、水中又は生物学的流体中で膨潤する線状高分子である。このような系での薬物放出は基本的には下記パラメーター：ポリマーの種類と粘度等級並びに実際の濃度を変えることによって調整することができる。

本発明によって選択されるポリマーの種類は主として、圧縮成形すべき固体分散系の溶解特性によって決定される。粘度等級は錠剤本体からの有効成分の望ましい放出速度によって指定される。

錠剤の硬度もヒドロゲル錠剤の場合に考慮すべきパラメーターである。適切には、錠剤の平均硬度は60～260Nの範囲内である。

錠剤形成のためには、例えば微細結晶質セルロース、特に商標Avicel、例えばAvicel pH101で販売されている微細結晶質セルロースのような、希釈剤又はコンパクティング剤(compacting agent)を用いることも通常おこなわれる。

他の賦形剤は例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤と、商標Aerossilで販売されているコロイド状二酸化ケイ素のようなグライダント(glidant)とを包含することができる。

本発明による固体経口投与形は、多孔質の速度制御膜によって囲まれた上述したような固体分散系を含有するコアを含む錠剤の形状であることもできる。適切には、固体分散系は直接の圧縮成形と、その後の速度制御膜による被覆とに適した即刻放出(instant release)錠剤コアの形状である。このような製剤に付随する主要な問題点は、容易に圧縮成形可能でありながら、所望の効果を与える適当な錠剤成分の選択である。即刻放出錠剤コアを得るためには、固体分散系に例えば標準の圧縮成形ベース(compression base)、圧縮成形可能な糖(compressible sugar)、可溶化剤及び滑沢剤のような、標準の錠剤賦形剤をブレンドすることが

適切である。この種類の投与形では、有効成分の放出が拡散機構によって制御される。

錠剤の硬度と脆砕性とは膜被覆錠剤の特性決定に重要な役割を果たす。コア錠剤が被覆プロセスに耐えるほど十分に堅牢であることが重要である。

1日1回の投与に適した望ましい放出プロフィルを得るためには、速度制御膜が主要な割合の製薬的に受容されるフィルム形成性の水不溶性ポリマーと少ない割合の製薬的に受容されるフィルム形成性の水溶性ポリマーとを含有することが適切である。

本明細書で用いるかぎり、水溶性ポリマーなる用語は、水に対して自由に透過性であるポリマーを包含し、本明細書で用いるかぎり、水不溶性ポリマーなる用語は、以下で述べるように、水に対して低透過性であるポリマーを包含する。

存在する場合の膜中の水溶性ポリマーは好ましくは、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、寒天、カラギーナン、キサンタン又はポリエチレングリコール又はこれらの混合物から選択される。

ポリマー被膜中に種々な親水性剤(hydrophilic agent)を組み入れて、前記被膜にチャンネルを形成することを利用して、一般により直線的な放出速度を生じることができる。このような親水性剤はフマル酸、クエン酸、酒石酸、クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、フマル酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、単糖類、及び二糖類を包含する。特に適切な単糖はグルコースである。

或いは、膜中の水溶性ポリマーの代わりに、有効成分と水とに対して自由に透過性である、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマー等のポリマー物質を用いることができる。

種々な難溶性有効成分と水とに対して自由に透過性である適切なポリマーは、商標 EUDRAGIT RL で販売されるポリマーである。

好ましくは、膜中の水不溶性ポリマーはエチルセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース（低分子量、中分子量、高分子量）、酢酸プロピオン酸セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、三酢酸セルロース、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチ

ルメタクリレート)、ポリ(イソブチルメタクリレート)、ポリ(ヘキシルメタクリレート)、ポリ(イソデシルメタクリレート)、ポリ(ラウリルメタクリレート)、ポリ(フェニルメタクリレート)、ポリ(メチルアクリレート)、ポリ(イソプロピルアクリレート)、ポリ(イソブチルアクリレート)、ポリ(オクタデシルアクリレート)、ポリ(エチレン)、低密度ポリ(エチレン)、高密度ポリ(エチレン)、ポリ(プロピレン)、ポリ(エチレンオキシド)、ポリ(エチレンテレフタレート)、ポリ(ビニルイソブチルエーテル)、ポリ(酢酸ビニル)、ポリ(塩化ビニル)又はポリウレタン又はこれらの混合物から選択される。

膜の水不溶性ポリマーは天然生成ポリマー又は樹脂をも含むことができる。

したがって、他の好ましい水不溶性ポリマーはセラック、キトサン、ビヤクシンガム、又はこれらの混合物から選択された天然生成ポリマーから選択される。

或いは、膜中の水不溶性ポリマーの代わりに、有効成分と水とに対して低透過性である、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマー等のポリマー物質を用いることができる。

種々な難溶性有効成分と水とに対して低透過性である適当なポリマーは、商標 EUDRAGIT RS で販売されるポリマー、又はその透過性が pH 依存性であり、商標 EUDRAGIT L、EUDRAGIT S 若しくは EUDRAGIT E で販売されるポリマーである。このカテゴリーにおいて特に好ましいポリマーは EUDRAGIT S である。

EUDRAGIT ポリマーは、アクリレート及び／又はメタクリレートに基づくポリマーラッカー物質である。商標 EUDRAGIT RL 及び EUDRAGIT RS で販売されるポリマー物質は、第4級アンモニウム基を少量含む、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマーからなるアクリル樹脂であり、これらは Messrs. Rohm Pharma GmbH のパンフレット“EUDRAGIT”(1984)に述べられており、これにはこれらの製品の詳細な物理-化学的データが記載されている。アンモニウム基は塩として存在し、ラッカーフィルムの透過性を生じる。EUDRAGIT RL 及び EUDRAGIT RS は、pH に関係なく、それぞれ自由透過性(RL)又は低透過

性(RS)である。

EUDRAGIT Sはメタクリル酸とメタクリル酸エステルとから合成されるアニオンポリマーである。これは酸と純水とに不溶性である。アルカリとの塩を形成することによって、中性から弱アルカリ性の環境では溶解性になる。EUDRAGIT Sの透過性はpH依存性である。pH6.0を越えると、このポリマーはますます透過性になる。EUDRAGIT SはMessrs. Rohm Pharma GmbHのパンフレット“EUDRAGIT S”(1986)に述べられており、これにはこの製品の詳細な物理-化学的データが記載されている。

この固体分散系は、それ自体公知の方法で速度制御ポリマー膜を供給する前の不活性コアに供給することができる。

したがって、この固体分散系を例えば、0.2~1.4mm、特に0.3~0.8mmの範囲内の平均直径を有する糖/澱粉のノンパレイユ・シード(non-par eil seed)のような不活性コアに、結合剤としてのポリマー物質を用いて供給することができる。

不活性コアを被覆するために用いることができるポリマー物質は適切には主要な割合の製薬的に受容される水溶性ポリマーを含有する。

粉末形の固体分散系とポリマー物質との層によって、1つの層を他方の層の上に重ねて、不活性コアを被覆し、ポリマー物質は固体分散系の全てがコア中に確実に組み入れられるような有効量で存在する。

コア形成に用いられるポリマー物質は速度制御膜への使用に関して上述したポリマーと同じであることができる。

慣用的なコーティングパンでの被覆の場合には、ポリマー物質のコーティング溶液/懸濁液と、固体分散系との交互層を中心の不活性コアに塗布して、コアに多重層配置を付着させる。自動塗布系では、ポリマー物質のコーティング溶液/懸濁液と、固体分散系とを慣用的方法で同時に塗布する。

ポリマー物質のコーティング溶液/懸濁液は適当な溶媒又は溶媒混合物中に溶解/懸濁した1種以上のポリマーを含む。コーティング溶液/懸濁液中のポリマ

一物質の濃度は最終的溶液／懸濁液の粘度によって決定される。好ましくは、固体分散系に対して5～50部の中心不活性コアが用いられる。ポリマー溶液／懸

濁液への可塑剤の添加は、製剤に依存して、ポリマーフィルムの弾性とさらに安定性も改良し、長期間にわたる貯蔵中のポリマー透過性の変化を防止するために必要になる場合もある。

このような変化は薬物放出速度に影響を与える可能性がある。適当な可塑剤はポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、ジメチルフタレート、ジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ジブチルセバケート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、トリエチルアセチルシトレート、ひまし油及び種々な割合のアセチル化モノグリセリドを包含する。

或いは、固体分散系とポリマー物質とを中心の活性コア上に付着させることができる。固体分散系とポリマー物質とをブレンドして、均質な粉末を形成し、前記ブレンドの一部を成形して中心コアを形成し、前記ブレンドの残りをポリマー結合剤溶液(polymer binding solution)と交互に又は同時に塗布して、前記中心コア上に層状構造を形成することによって、活性コアが適当に製造される。

したがって、固体分散系とポリマー物質とをブレンドして、均質な粉末を形成することによって、活性コアが形成される。ブレンドの一部を成形して中心コアを形成する。次に、ブレンドの残りとポリマー結合剤溶液とを慣用的コーティングパンにおいて交互層として活性コアに塗布する、連続的積層及び結合プロセスによって多層状配置が付着される。或いは、自動塗布系を用いて、ブレンドの残りとポリマー結合剤溶液とを活性コアに同時に塗布することができる。慣用的な自動塗布系はC Fグラニュレーター又はG l a t t流動床を包含する。コア全体中の有効成分と任意の補助剤(単数又は複数種類)との均一な分布を保証するように、コアを形成する。

固体分散系から成る活性コアに種々な透過性の膜を塗布することは、活性コアの微細環境からの有効な溶解及び分散を可能にする。コーティング剤として用いるために特に適切なポリマーはセルロース及びポリ(メタクリレート)に基づくポリマーである。ポリマー塗布は最も適切にはC . F . 3 6 0グラニュレーター

においておこなわれる。

ポリマー供給／塗布に用いるために好ましい溶媒はアセトン、イソプロピルアルコール及び工業用メチル化アルコール(methylated spirit)を包含する。

カプセルに充填するための小型錠剤及びペレットを形成するために、ヒドロゲルマトリックス錠剤と、速度制御膜を有する錠剤とを形成する上記方法がそれぞれ適用可能であることは、当業者によって理解されるであろう。

上記情報に基づいて、改良された可溶化／湿潤性及び改良された制御吸収／放出を得るために、上記固体分散系を組み入れる他の方法も当業者に明らかになるであろう。

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1と2の製剤の投与後のニフェジピンの血漿レベル( $\text{ng/ml}$ )対時間(時)のプロットであり；

図2は、実施例3と4の製剤の投与後のニフェジピンの血漿レベル( $\text{ng/ml}$ )対時間(時)のプロットであり；

図3は、実施例5と基準製品の製剤の投与後のニフェジピンの血漿レベル( $\text{ng/ml}$ )対時間(時)のプロットであり；

図4は、実施例6と実施例7の錠剤製剤の投与後のシサプリドの血漿レベル( $\text{ng/ml}$ )対時間(時)のプロットであり；曲線(a)は実施例6の錠剤製剤に対応し、曲線(b)は実施例7の錠剤製剤に対応する；及び

図5は、実施例8～11と基準製品の製剤の投与後のシサプリドの血漿レベル( $\text{ng/ml}$ )対時間(時)のプロットである。

#### 発明を実施するための形態

本発明を下記実施例によってさらに説明する。

##### 実施例1(比較例)

#### 錠剤の製造

下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
----	-----



ニフェジピン	12.82
Methocel K15M	64.10
Avicel PH101	22.22
ステアリン酸マグネシウム	0.86

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で55Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のin vitro溶解を1.25% SLS水溶液（pH 6.8 媒質、900ml 量及び37℃±0.5の温度）中で、100r.p.m.のUSP Apparatus II（パドル）において評価した。

下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
1.0	2.5
2.0	8.7
4.0	21.7
6.0	30.3
8.0	43.3
10.0	52.5
24.0	101.0

#### 実施例 2

##### 固体分散系の製造

Lutrol F127（500g）を80℃に加熱することによって熔融した。熔融Lutrolにニフェジピン（500g）を徐々に加えて、熔融Lutrol中に分散させた。混合を2時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	23.43

Methocel K15M 56.30

Avicel PH101 19.52

ステアリン酸マグネシウム 0.75

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で52Nの平均硬度

に錠剤化した。この錠剤のin vitro溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出％
1.0	5.3
2.0	8.2
4.0	20.3
6.0	31.6
8.0	42.3
10.0	53.6
24.0	110.8

実施例1と2において製造した製剤の薬物動態データの比較を表1と図1とに示す。

表1

パラメーター	実施例1	実施例2
AUC* (0～24)	85.54±54.12	153.10±75.85
Cmax**	8.58±4.32	16.10±9.21
Tmax***	12.89±9.05	12.78±9.25

\* 血漿薬物レベル対時間曲線下の面積

\*\* 得られた最大血漿薬物濃度

\*\*\* Cmaxに達した時間

生体適合性の増強を伴う固体分散系の包含の効果（実施例2）は、実施例1（原料物質のみ）と実施例2との比較から明らかである。

### 実施例3

#### 固体分散系の製造

Lutrol F127 (1500g) を80℃に加熱することによって熔融した。熔融Lutrol にニフェジピン (500g) を徐々に加えて、熔融Lutrol 中に分散させた。混合を2時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

#### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	35.29
Methocel K15M	30.00
Methocel K100LV	0.1
Avicel PH101	33.35
ステアリン酸マグネシウム	0.86
Aerosil 200	0.4

この錠剤ブレンドをFette EI 錠剤プレスにおいて73Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のin vitro 溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間 (時)	放出%
1.0	9.8
2.0	19.3
4.0	41.7
6.0	55.8
8.0	67.5
10.0	77.3
12.0	88.6
24.0	103.9

#### 実施例4

#### 固体分散系の製造

この固体分散系は実施例3において製造された固体分散系に相当した。

#### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	35.29
Methocel K15M	0.10
Methocel K100LV	40.00
Avicel PH101	23.35
ステアリン酸マグネシウム	0.86
Aerosil 200	0.40

この錠剤ブレンドをFette EI錠剤プレスにおいて73Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のin vitro溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
1.0	22.2
2.0	38.5
4.0	67.9
6.0	92.1
8.0	103.1
10.0	105.6
12.0	105.5
24.0	106.2

実施例3と4において製造した製剤の薬物動態データの比較を表2と添付図2とに示す。

表2

パラメーター	実施例3	実施例4
AUC <sub>ss</sub>	305.22±132.25	321.34±109.66
C <sub>max</sub>	23.38±8.75	43.04±15.40
T <sub>max</sub>	3.70±2.63	2.75±0.98

高い割合の高粘度Methocel（実施例4に比べて）を用いる実施例3は、より緩慢な溶解プロファイルを示し、したがって、より平坦なin vivo血漿プロファイルを示すので、異なる等級のMethocelによって得られること

ができるプロファイル変化を実証する。

#### 実施例5

##### 固体分散系の製造

Lutrol F127（4500g）を80℃に加熱することによって溶融した。溶融Lutrolにニフェジピン（1500g）を徐々に加えて、溶融Lutrol中に分散させた。混合を2時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	35.29
Methocel K15M	15.00
Methocel K100LV	0.1
Avicel PH101	47.95
ステアリン酸マグネシウム	0.86
Aerosil 200	0.8

この錠剤ブレンドをFette EI錠剤プレスにおいて90Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のin vitro溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間 ( 時 )	放出 %
1 . 0	1 5 . 7
2 . 0	4 0 . 0
4 . 0	6 3 . 9
6 . 0	8 1 . 7
8 . 0	1 0 3 . 8
1 0 . 0	1 0 9 . 9

実施例5において製造した製剤と商業的に入手可能な1日1回ニフェジピン錠剤（以下では、基準と呼ぶ）との薬物動態データの比較を表3と図3とに示す。

表3

パラメーター	実施例5	基準
AUC (0-36)	374.93±107.68	376.24±135.45
Cmax	39.25±13.54	40.87±15.09
Tmax	3.60±1.43	3.45±1.17
F %****	1.04±0.22	-

\*\*\*\*F % = 実施例の基準に対する比

#### 実施例6

##### 固体分散系の製造

BASF ( Ireland ) Limitedから入手したLutrol F127 ( 463 g ) を80℃に加熱することによって溶融した。溶融LutrolにJanssen Pharmaceutica N. V. から入手したシサブリド ( 237 g ) と、R. B. Chemicalsから入手した酒石酸 ( 150 g ) と、Forum Chemicalsから入手したラクトース ( 150 g ) とを徐々に加えて、溶融Lutrol中に分散させた。最後のラクトースを加え終わるまで0.5時間、混合を続けた。得られた固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤

製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	24.2
Methocel K15M	20.00
Avicel PH101	55.3
ステアリン酸マグネシウム	0.5

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で129Nの平均硬度に錠剤化した。

このようにして製造した錠剤の*in vitro*溶解を0.01M HCl溶解媒質（900ml量及び37℃±0.5℃の温度）を用いて、50r.p.m

の標準USP Apparatus II（パドル）において評価した。指定サンプリング時間に6.0mlのアリコートを取り出し、0.45μmフィルターに通して濾過した。0.01M HClによる4/10希釈をおこない、270nmにおける吸光度を0.01M HClに対して測定した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
0.5	13.8
1.0	16.7
2.0	22.2
4.0	33.0
6.0	41.5
8.0	49.9
10.0	57.0
12.0	61.3
16.0	67.3
24.0	81.2

上記によって製造された錠剤製剤によって得られたシサプリドの血漿レベルを10人の健康な男性被検者において評価した。結果は図4に示す、図4において

曲線 ( a ) は本発明の実施例に相当する。

#### 実施例 7

##### 固体分散系の製造

L u t r o l F 1 2 7 ( 4 6 3 g ) を 8 0 ℃ に加熱することによって溶融した。溶融 L u t r o l にシサプリド ( 2 3 7 g ) と、酒石酸 ( 1 5 0 g ) と、ラクトース ( 1 5 0 g ) とを徐々に加えて、溶融 L u t r o l 中に分散させた。最後のラクトースを加え終えるまで 0 . 5 時間、混合を続けた。得られた固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	2 4 . 2
M e t h o c e l K 1 0 0 L V	4 0 . 0 0
A v i c e l P H 1 0 1	3 5 . 3
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5

この錠剤ブレンドを K i l l i a n R T S 錠剤プレス中で 1 3 9 N の平均硬度に錠剤化した。

このようにして製造した錠剤の i n v i t r o 溶解を実施例 6 において指定した条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間 ( 時 )	放出%
0 . 5	8 . 4
1 . 0	1 2 . 0
2 . 0	2 1 . 3
4 . 0	4 3 . 4
6 . 0	5 4 . 1
8 . 0	7 0 . 5
1 0 . 0	8 7 . 6



12.0	98.7
16.0	108.3
24.0	112.5

上記によって製造された錠剤製剤によって得られたシサプリドの血漿レベルを10人の健康な男性被検者において前記と同様に評価した。結果は図4に示す、図4において曲線(b)は本発明の実施例に相当する。

実施例6と7の錠剤製剤に基づく*in vitro*試験では、10人の被検者の各々が40mg錠剤1個を1日1回投与された。

図4から、図6と7の錠剤製剤が長期間にわたる吸収と血漿レベルプロファイルとを有することが明らかであろう。各製品は初期の迅速な吸収速度(最初の4時間にわたる)と残りの12~16時間にわたる緩慢な吸収速度とを有する吸収段階を示す。

実施例7の製品に比べた実施例6の製品の血漿レベルの主な差異は、実施例7の製品がより顕著なピーク濃度(*C<sub>max</sub>*)を有し、実施例6の製品がより長時間にわたる吸収及び血漿レベルプロファイルを有することである。両製品は共通の固体分散製剤を共有するが、放出速度特性と、速度制御を得るために用いられるセルロースをベースとするポリマーの粘度等級とにおいて異なる。

実施例6と7の*in vivo*データに関する薬物動態パラメーターの概要を表4に示す。

表4

パラメーター	実施例6 (40mg)	実施例7 (40mg)
AUC (0～無限大) (ng x h / ml)	1148.10 ± 595.10	1125.85 ± 276.37
Cmax (ng / ml)	44.14 ± 16.01	55.71 ± 9.72
Tmax (時)	7.30 ± 4.72	5.70 ± 3.83
Ke1 ***** (1 / 時)	0.082 ± 0.027	0.079 ± 0.023
T1 / 2 ***** (時)	9.24 ± 2.78	9.78 ± 4.13

\*\*\*\*\* 消失速度定数

\*\*\*\*\* 血漿中の薬物半減期

実施例8固体分散系の製造

Lutrol F68 (2087.4g) を80℃に加熱することによって溶融した。溶融Lutrolにシサプリド(522.4g)と、酒石酸(391.4g)とを徐々に加えて、溶融Lutrol中に分散させた。混合を1時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	32.8
Methocel K100LV	40.0
Methocel K15M	0.1
Avicel PH101	26.1

ステアリン酸マグネシウム	0.5
--------------	-----

時間 ( 時 )	放出 %
0 . 5	6 . 3
1 . 0	8 . 5
2 . 0	14 . 4
4 . 0	28 . 6
6 . 0	37 . 9
8 . 0	51 . 1
10 . 0	60 . 7
24 . 0	104 . 6

## 固体分散系の製造

酒石酸（１５６．４ｇ）をエタノール（８３３ｇ）中に溶解した。別の容器において、シサブリド（５００ｇ）をアセトン（５０００ｇ）中に溶解し、次に Lutrol F68（２００１．７ｇ）を溶解した。２つの溶液を５０℃において混合し、溶媒を高温において真空下で蒸発させた。得られた溶融固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量 %
固体分散系	30.35
Methocel K100LV	5.0
Methocel K15M	10.0

A v i c e l   P H 1 0 1	5 3 . 6 5
A e r o s i l   2 0 0	0 . 5
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5

この錠剤ブレンドをK i l l i a n   R T S 錠剤プレス中で1 0 8 Nの平均硬度に錠剤化した。これらの錠剤のi n   v i t r o 溶解を実施例6において指定した条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出％
0 . 5	6 . 6
1 . 0	1 0 . 2
2 . 0	1 6 . 7
4 . 0	2 6 . 1
6 . 0	3 2 . 8
8 . 0	4 0 . 0
1 0 . 0	4 4 . 3
2 4 . 0	8 4 . 1

#### 実施例 1 0

##### 固体分散系の製造

用いた固体分散系は実施例9の固体分散系であった。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量％
固体分散系	3 0 . 3 5
M e t h o c e l   K 1 0 0 L V	4 0 . 0
M e t h o c e l   K 1 5 M	0 . 1
A v i c e l   P H 1 0 1	2 8 . 5 5
A e r o s i l   2 0 0	0 . 5
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5

この錠剤ブレンドをK i l l i a n R T S 錠剤プレス中で115 Nの平均硬度に錠剤化した。これらの錠剤のi n v i t r o 溶解を実施例6において指定した条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
0 . 5	5 . 0
1 . 0	9 . 5
2 . 0	16 . 0
4 . 0	28 . 4
6 . 0	40 . 1
8 . 0	49 . 5
10 . 0	65 . 7
24 . 0	103 . 9

#### 実施例 11

##### 固体分散系の製造

用いた固体分散系は実施例9の固体分散系であった。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、小型錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	29 . 75
A v i c e l P H 101	58 . 93
A e r o s i l 200	2 . 0
ステアリン酸マグネシウム	0 . 5

この錠剤ブレンドをK i l l i a n R T S 錠剤プレス中で75 Nの平均硬度に錠剤化した。

##### 小型錠剤の被覆

上記小型錠剤の500 g量をH i - C o a t e r（商標）において下記コーティング溶液によって10 . 7%の重量増加まで被覆した。

成分	重量%
E u d r a g i t L 1 2 . 5	5 0 . 0
ジエチルフタレート	1 . 2 5
タルク	1 . 5 0
イソプロパノール	4 4 . 4
精製水	2 . 8 5

さらに500gの小型錠剤をH i - C o a t e rにおいて下記コーティング溶液によって8.6%の重量増加まで被覆した。

成分	重量%
E u d r a g i t S 1 2 . 5	5 0 . 0
ジエチルフタレート	1 . 2 5
タルク	1 . 5 5
イソプロパノール	4 4 . 3 5
精製水	2 . 8 5

#### 最終投与形

最終投与形は3個の非被覆小型錠剤と、3個のE u d r a g i t L被覆小型錠剤と、3個のE u d r a g i t S被覆小型錠剤とを充填した二重零カプセル

(double zero capsule)であった。この製剤は図5に示すように長時間にわたって滑らかな血漿プロファイルを生じた。

非被覆小型錠剤は酸中での迅速な崩壊(<7分間)と、0.01N HCl中での溶解時に95%放出を示した。腸溶性被覆錠剤は酸中で崩壊を示さなかった(60分間まで)が、SLSを含むpH6.8緩衝剤中での溶解時に100%放出を示した。

実施例8～11において製造された製剤と、商標Prepulsidで販売される製品(以下では基準と呼ぶ)との薬物動態データの概要は表5と図5とに示す。

表5

パラメーター	実施例8	実施例9	実施例10	実施例11	基準
AUC	2027.58	1747.99	1982.09	1820.12	2124.80
(無限大)	±554.90	±765.87	±860.97	±619.91	±650.96
Cmax	111.54	92.36	84.24	85.81	101.94
	±31.34	±40.51	±21.86	±22.27	±24.45
Tmax	4.30±	4.20±	7.40±	3.90±	13.55±
	0.95	1.23	4.25	1.60	3.7
F%	99.2 ±	82.2 ±	94.7 ±	88.6 ±	
	27.3	23.1	31.0	28.5	

## 実施例12

## 固体分散系の製造

Lutrol F127 (866g) を溶融した。溶融Lutrolにシサプリド (300g) を加え、溶融Lutrol中に分散させた。Lutrol/シサプリド混合物に、次に酒石酸 (60.7g) を加え、Lutrol/シサプリド混合物中に分散させた。得られた混合物を冷却させた。次に、固体分散系を粉碎した。

## 非被覆錠剤の製造

24重量%の、上記で製造された固体分散系に下記成分を指定割合でブレンド

することによって、錠剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	24.0
Avicel PH101	45.3
KCl	10.0
ソルビトール	20.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
Aerosil 200	0.2

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で110～150N

の錠剤硬度に錠剤化した。

この非被覆錠剤の *in vitro* 溶解を実施例6において述べた方法で評価し、下記プロフィールが得られた：

<u>時間（時）</u>	<u>放出％</u>
0.5	104.6
1.0	111.6

#### 被覆錠剤の製造

上記で製造された錠剤をC.F.130塗布装置を用いてそれ自体公知の方法でエチルセルロース：ポリビニルピロリドン（7：3）の有機溶液から、2％固体重量増加まで塗布した。

被覆錠剤の *in vitro* 溶解を実施例6に述べた方法によって評価した、得られた結果は次の通りであった。

<u>時間（時）</u>	<u>放出％</u>
0.5	6.5
1.0	19.9
2.0	89.6
4.0	100.7

### 実施例13

#### 固体分散系の製造

Lutrol F127（866g）を溶融した。溶融Lutrolにシサプリド（300g）を加え、溶融Lutrol中に分散させた。Lutrol／シサプリド混合物に、次に酒石酸（60.7g）を加え、Lutrol／シサプリド混合物中に分散させた。得られた混合物を冷却させた。次に、固体分散系を粉碎した。

#### 非被覆錠剤の製造

24重量％の、上記で製造された固体分散系に下記成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤を製造した：

<u>成分</u>	<u>重量％</u>
-----------	------------



固体分散系	24.0
Avicel pH101	45.3
KCl	10.0
ソルビトール	20.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
Aerosil 200	0.2

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で110～150Nの錠剤硬度に錠剤化した。

この非被覆錠剤のin vitro溶解を実施例6において述べた方法で評価し、下記プロファイルが得られた：

時間（時）	放出%
0.5	104.6
1.0	111.6

#### 被覆錠剤の製造

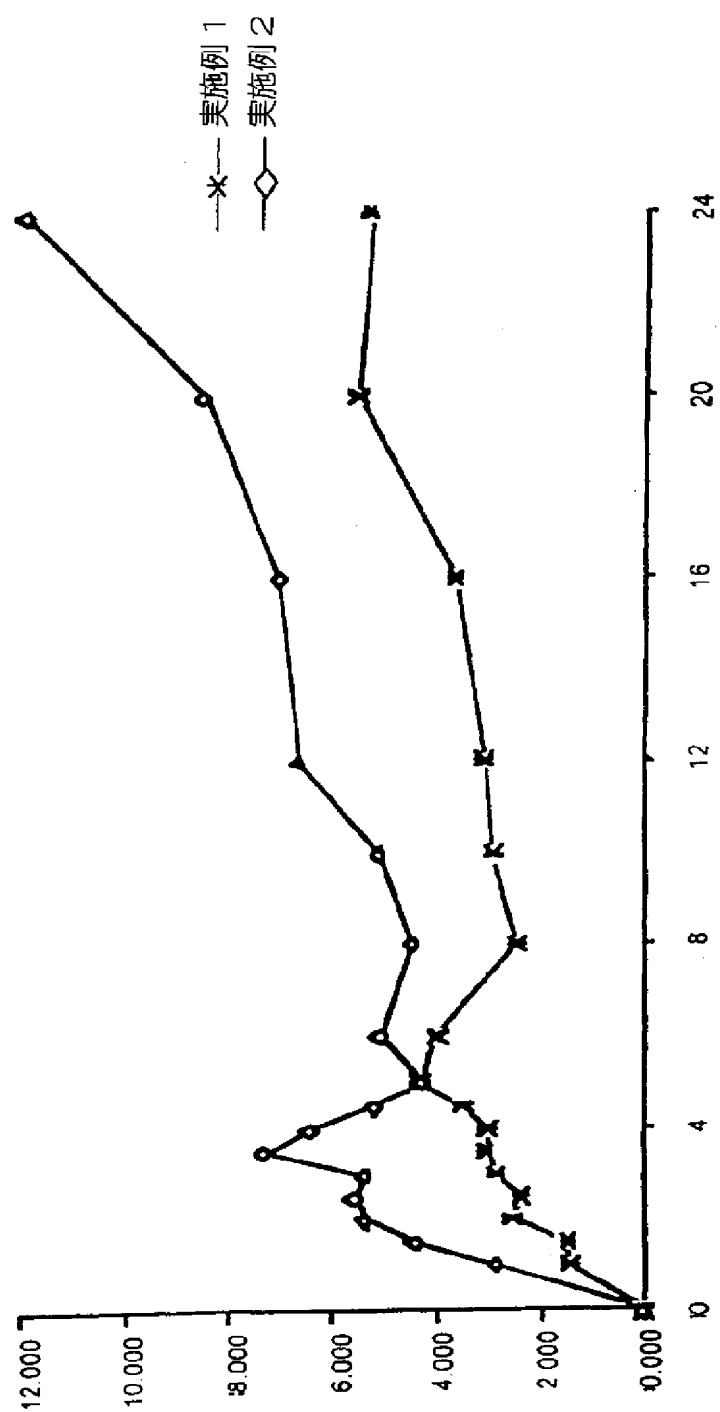
上記で製造された錠剤をC.F.130塗布装置を用いてそれ自体公知の方法でEudragit RS:RL(6:4)の有機溶液から、2%固体重量増加まで塗布した。

被覆錠剤のin vitro溶解をこれらの実施例6に述べた方法によって評価した、得られた結果は次の通りであった：

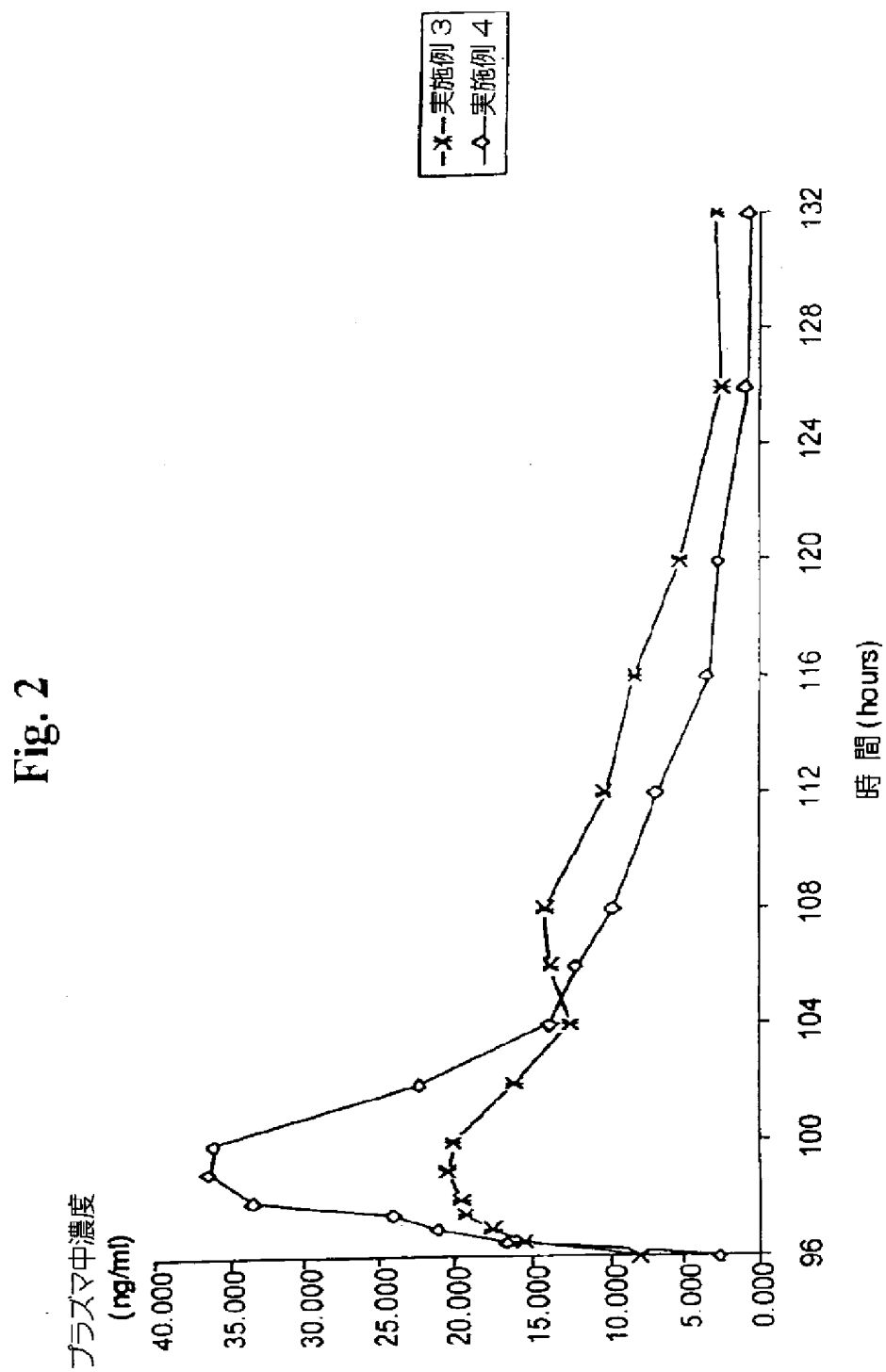
時間（時）	放出%
1.0	2.0
2.0	7.7
4.0	24.1
6.0	33.7
8.0	46.1
12.0	55.2
24.0	72.6

【图1】

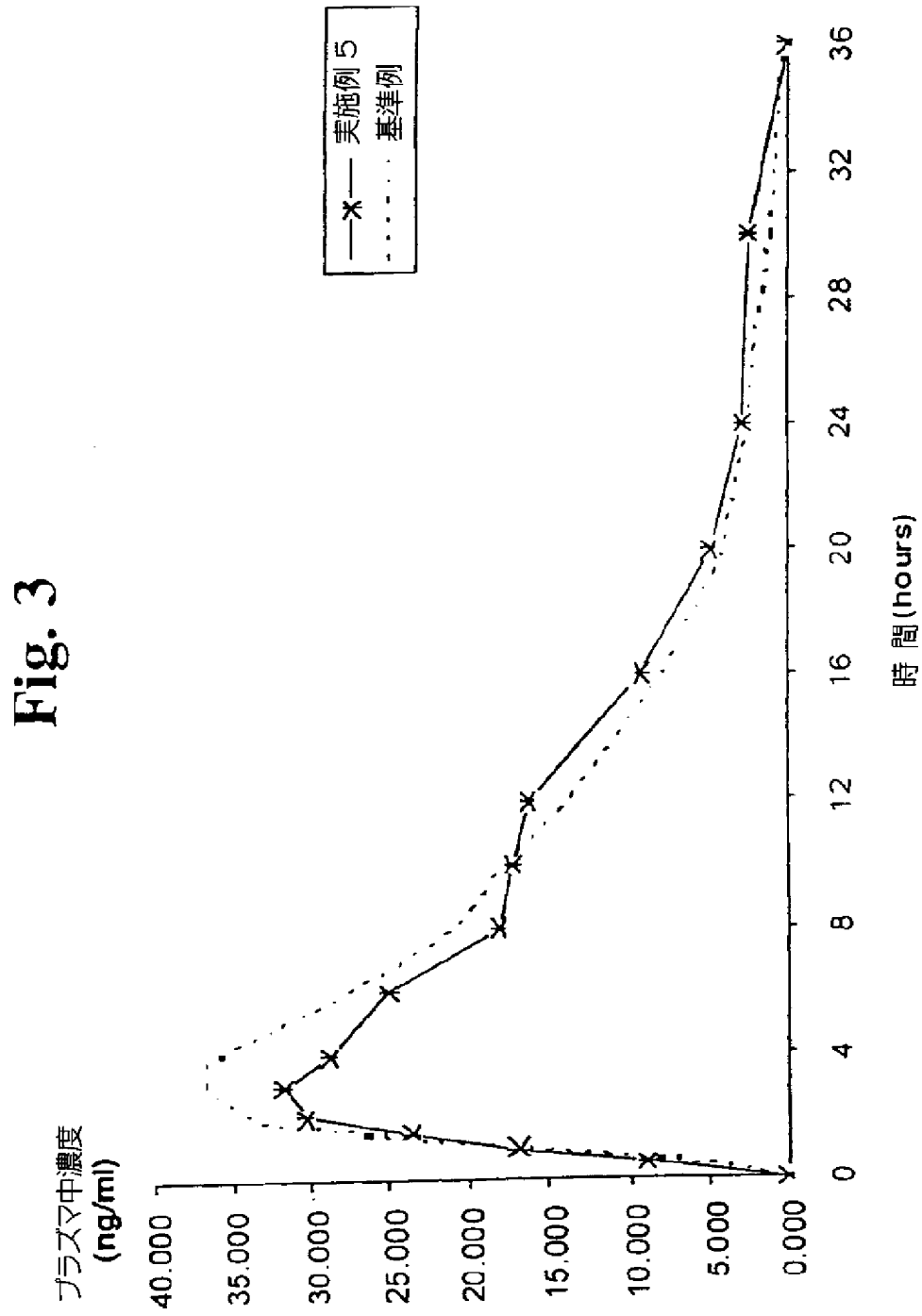
Fig. 1



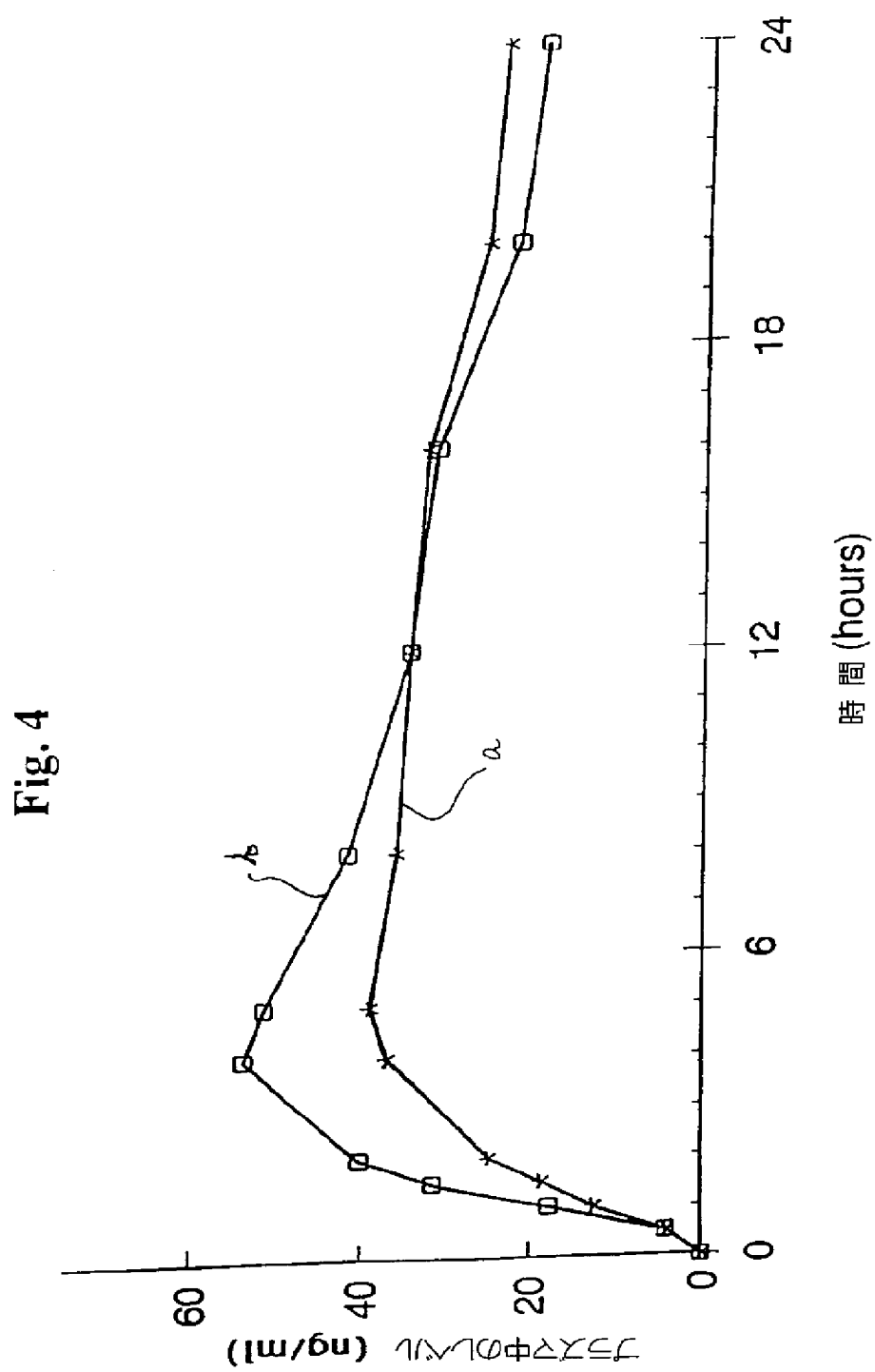
【 図 2 】



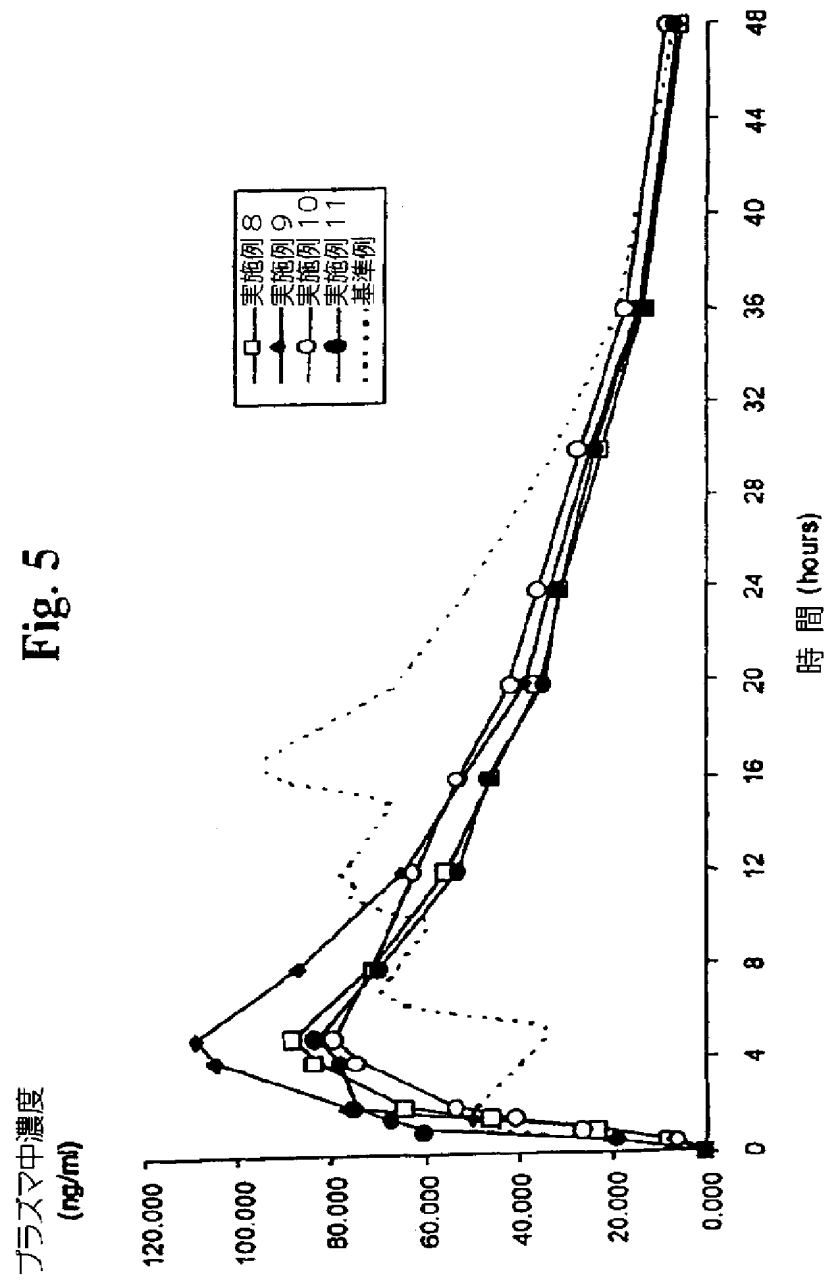
【図3】



【 図 4 】



【図5】



【手続補正書】特許法第184条の8第1項

【提出日】1997年7月21日

【補正内容】

我々のEP0232155B1とEP0274176は薬物投与系に用いるための吸着質(adsorbate)を述べている。EP0232155B1は薬剤学的に有用な有効成分と、顆粒化されてから、ポリマー又はポリマー混合物とブレンドされた架橋ポリマー上に吸着された不活性な物質との混合物から成り、持続放出薬物投与マトリックス系を形成する吸着質を述べている。EP0274176は、薬剤学的に有用なジヒドロピリジンと、架橋ポリビニルピロリドン上に吸着された55,000より大きい平均分子量を有するポリビニルピロリドンとの混合物の吸着質に基づく持続放出カプセル及び錠剤製剤であって、該吸着質が、持続放出効果を得るために水の存在下でゲル化する少なくとも1種のポリマーとブレンドされたものである製剤を述べている。

EP-A-0317780は、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレン複合体を含む1,4-ジヒドロピリジン複合体と、持続放出投与製剤及び迅速放出投与製剤の形成へのそれらの用途を述べている。これらの製剤は複合体に、20℃における2%w/w水溶液として、それぞれ、9~30cps及び3~8cpsの水中粘度を生じる分子量を有する1種以上の水溶性セルロース誘導体を組合せることによって形成される。種々な種類の製剤に関して*in vitro*放出データが与えられている。15cpsの粘度を有するヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)をセルロース誘導体として用いた場合には、約25%のニフェジピンの*in vitro*放出が6時間目に観察された。6時間目の*in vitro*放出は、6cpsの粘度を有するHPMCでは、又は6cpsの粘度を有するHPMCと15cpsの粘度を有するHPMCとの50:50混合物では80%より大きい。

Drug Development and Industrial Pharmacy (1992) 18, 16, 1719~1739は、硬質ゼラチンカプセル中に溶融充填するための融合形成される(fused formed)固体分散系を製造するためのポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンコポリマーLutrol-

F68を包含する可能なベースの研究を述べている。これらの研究は種々な薬物／ベース製剤に関する溶解研究を包含していた。Lutrol-F68からのイブuproフェンの*in vitro*放出プロファイルを研究した場合に、約30分間のT50値が観察されている。

不良な生体利用性の有効成分の生体利用性が強化され、効果的に制御される、改良された薬物投与系を提供することが、本発明の目的である。

有効成分の半減期に依存して24時間まで又は24時間を越える期間に関して治療レベルを与える難溶性有効成分の制御放出投与形を提供することが、本発明の他の目的である。

#### 発明の開示

本発明は、親水性ポリキサマー(poloxamer)ポリマー中で不良な水溶解度を有する、有効成分の固体分散系を含む経口投与用の制御放出製剤であって、前記固体分散系に、ヒドロゲルマトリックスを形成するための、その2%溶液が100～100,000センチポアズの粘度を有する水膨潤性ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、1種以上の錠剤形成成分とがブレンドされて、錠剤コアが形成され、前記コアがそれ自体として又はポリマーコーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間にわたって前記有効成分の治療レベルを得るために効果的である制御放出製剤を提供する。

本発明による製剤において固体分散系中に難溶性有効成分を配合すると、有意なレベルの溶解性／湿潤性強化が得られ、その上、*in vivo*において長期間にわたる前記有効成分の治療レベルが得られることが判明している。

上述した種類の多様な有効成分の種々な溶解度に適応するために、有効成分の溶解度／湿潤性強化をさらに改良するための1種以上の成分を固体分散系に含めることが必要であると考えられる。

したがって、固体分散系は界面活性剤要素を包含することができる。この界面活性剤はアニオン、カチオン又は非イオン界面活性剤であることができる。好ましい界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウム、カルボン酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレンエーテル、ソルビタンエステル、エトキシ化ソルビタンエステル及びアルキルトリメチルアンモニウム



ハライド並びにこれらの混合物から選択される。

或いは、固体分散系は酸要素を包含することができる。好ましい酸要素はアジピン酸、アスコルビン酸、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸及び酒石酸から選択される。さらに、選択的に、固体分散系は塩基要素を包含することができる。好ましい塩基要素は炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムから選択される。

好ましくは、界面活性剤、酸又は塩基要素は有効成分の0.01:1.0から5.0:1.0までの重量比で存在する。

このような界面活性剤、酸又は塩基要素は以下では集約的に補助剤と呼ぶことにする。

また、好ましくは、界面活性剤とポロキサマーとは重量で0.1:1.0から10.0:1.0までの量で存在する。

本明細書におけるポロキサマーとは、2種類以上のポロキサマーの組合せをも意味する。

ポロキサマーポリオールはエチレンオキシドとプロピレンオキシドとの一連の密接に関連したブロックコポリマーである。

さらに詳しくは、ポロキサマーポリオールは $\alpha$ -ヒドロ- $\omega$ -ヒドロキシポリ(オキシエチレン)ポリ(オキシプロピレン)ポリ(オキシエチレン)ブロックコポリマーであり、より一般的にはポリエチレン-プロピレングリコールコポリマー又はポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマーとして知られる。好ましいポロキサマーは60~90重量%、より好ましくは70~80重量%のポリオキシエチレン部分を含有する。

ポリオキシエチレンセグメントは親水性であるが、ポリオキシプロピレンセグメントは疎水性である。ポロキサマーの全ては組成において化学的に類似しており、製造中に添加されるプロピレンオキシドとエチレンオキシドとの相対的量においてのみ異なる。親水性セグメントは分子の15~90%を占めることができる。上述したように、本発明によって用いるために望ましいものは60~90重量%、特に70~80重量%の親水性ポリオキシエチレンセグメント又は配列を

有する。このようなポロキサマーポリオールは以下ではポロキサマーと呼ぶが、商品名 Lutrol、Monolan 及び Pluronic によって知られる。

ポロキサマーは数字によっても定義される。数字の最初の2つの桁(digit)は、100を乗じたときに、分子のポリオキシプロピレン(POP)部分のほぼ平均分子量に相当する。第3桁は、10を乗じたときに、ポリオキシエチレン(POE)部分の重量%に相当する。それらのPluronic 名称で呼ばれるときに、最初の2つの桁は1000を乗じた場合に、総分子量を意味し、第3ディジットは10を乗じたときに、分子中のPOEの近似割合(%)を表す。付随する大文字は物理的状态を表す：L=液体、P=ペースト、及びF=固体。さらなる情報に関しては、Pharmaceutical Technology Europe May 1994を参照することができる。本発明によって用いるために好ましいポロキサマーはFシリーズである。Fシリーズにおける特に好ましいポロキサマーはF68、F108及びF127であり、特に、BASFによって商標Lutrol F68、Pluronic F108及びLutrol F127で販売されるポロキサマーが好ましい。

これらのプロキサマーに関するさらなる情報はBASF(Ireland)Limitedから供給されるテクニカルインフォメーションシートから得ることができる。

ポロキサマーを溶解し、次に、有効成分と任意の補助剤(単数又は複数種類)とを溶融ポロキサマー中に分散させる。

ポロキサマーをステンレス鋼容器中で適当に溶融する。溶融した物質に、有効成分と、任意の補助剤(単数又は複数種類)と、用いる場合の不活性フィラーとを徐々に時間をかけて加える。混合物を冷却しながら攪拌して、30~300 $\mu$ mの範囲内のメジアン粒度にまで粉砕する。

或いは、有効成分と、任意の補助剤(単数又は複数種類)と、ポロキサマーとを有機溶媒(単数又は複数種類)中に溶解して、溶媒を蒸発させて、溶融ポロキサマーを冷却し、30~300 $\mu$ mの範囲内のメジアン粒度にまで粉砕する。

種々な難溶性の有効成分が本発明によって用いられるポロキサマーの溶融形中に容易に分散可能であることが判明している。有効成分と、場合により使用され

る補助剤（単数又は複数種類）と、ポロキサマーとは、冷却すると、乾燥した硬質固体を形成し、この固体は容易に磨砕又は粉砕することができる。本発明において固体分散系のためのポリマーベースとしてポロキサマーを選択したのは、この理由からである。

本発明による固体分散系は例えば不活性フィラーのような賦形剤を包含することができる。不活性フィラーは適当には水溶性の不活性フィラーである。不活性フィラーの例はラクトース、特にラクトース1水和物である。例えばラクトースのような不活性フィラーを含めることはポロキサマーの融点を下げる効果を有することができる。

不活性フィラーの混入は得られた溶解度に不利な影響を及ぼさないことが判明している。しかし、不活性フィラーの混入は総合的な加工性を有意に改良して、錠剤への圧縮成形に非常に適した微粉状物質を生じる。不活性フィラーは3～35重量%の量で適当に用いられる。

有効成分は上記種類の任意の難溶性薬物であることができる。このような薬物の例はシサプリド、シクロスポリン、ジクロフェナク、フェロジピン、イブプロフェン、インドメタシン、ニカルジピン、ニフェジピン、テルフェナジン及びテオフィリンである。

本発明の目的は、持続的な長時間にわたる吸収を達成するために、例えばシサプリドのような難溶性有効成分を胃腸管内の遠位部位において容易に可溶化される、吸収可能な形で提供することである。固有に低く、有意にpH依存性であるシサプリドの水溶解度は、シサプリドは通常、含水率とpHとがその溶解度に不利な影響を与える胃腸管内のより遠位部位に送られるにつれて、溶解度がさらに限定されるようになる。本発明が何らかの理論的説明によって縛られることを望む訳ではないが、上述したような固体分散系の使用によって得られるシサプリドの溶解度増強が、可溶化された吸収可能なシサプリドの利用可能性を促進する最適の微細環境(micro-environment)を招来すると考えられる。さらに、用いる制御放出系と組み合わせた固体分散系中のヒドロキシ酸の存在はヒドロキシ酸の漸次利用可能性を生じて、放出速度曲線の大部分にわたるシサプリドの可溶化を促進する。以下で述べるように、他の難溶性の有効成分によっても、同様の結果

が得られる。

本発明による固体経口投与形はカプセルの形状でありうる。

したがって、本発明によるカプセルは例えば小型錠剤のような多重粒子形の本発明による製剤を含有することができる。

適当には、カプセルは上記で定義したような固体分散系を含む、有効成分を即時放出するための小型錠剤のある一定量を包含する。

種々な多重粒子形又は少数の不連続ユニット(discrete unit)をカプセル形で供給することができる。

カプセルは硬質又は軟質ゼラチンカプセルであることができる。

錠剤はヒドロゲルマトリックス中に分散した、上述したような固体分散系によって定義される錠剤コアから成る。この錠剤形では、固体分散系を圧縮成形して、湿潤時に膨潤してヒドロゲルを形成するポリマー又はポリマー混合物を含有する投与形にする。この投与形からの有効成分の放出速度は、膨潤した錠剤本体(tablet mass)からの拡散と、錠剤表面の時間をかけての侵食との両方によって制御される。有効成分の放出速度は、錠剤当たりのポリマー量と用いるポリマーの固有粘度(inherent viscosity)との両方によって制御されるであろう。

水膨潤性ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)ポリマーは適切には5～75重量%量で存在する。本明細書におけるヒドロキシプロピルメチルセルロースは、数種類のヒドロキシプロピルメチルセルロースの組合せを意味する。

上述したように、適切には、HPMCポリマーは5～75重量%、特に10～60重量%の量で存在する。

本発明によって用いるために特に好ましい種類のHPMCは、商標Methocelで販売されているHPMCである。

HPMC又は他の水膨潤性セルロースポリマーの使用量は、その粘度に依存する。一般には、ポリマーの粘度が高ければ高いほど、望ましい放出性を与えるためのポリマーの必要量はますます少なくなる。

適当なMethocelは、Methocel K15Mであり、これの2%溶液は15,000センチポアズの粘度を有する。他の適切なMethocel

は、望ましい放出特性に依存して、Methocel K4M、K100M、K

100LV又はE、F及びJ等級を包含する。

上述したように、ヒドロゲルマトリックスの使用は錠剤を膨潤させ、錠剤表面の侵食と錠剤本体からの拡散とによって制御された形式で薬物を放出させる。異なる内部粘度を有する数種類のセルロースポリマーを溶解速度の制御のために用いることが好ましい。

HPMCヒドロゲルは、水中又は生物学的流体中で膨潤する線状高分子である。このような系での薬物放出は基本的には下記パラメーター：ポリマーの種類と粘度等級並びに実際の濃度を変えることによって調整することができる。

本発明によって選択されるポリマーの種類は主として、圧縮成形すべき固体分散系の溶解特性によって決定される。粘度等級は錠剤本体からの有効成分の望ましい放出速度によって指定される。

錠剤の硬度もヒドロゲル錠剤の場合に考慮すべきパラメーターである。適切には、錠剤の平均硬度は60～260Nの範囲内である。

錠剤形成のためには、例えば微細結晶質セルロース、特に商標Avicel、例えばAvicel pH101で販売されている微細結晶質セルロースのような、希釈剤又はコンパクティング剤(compacting agent)を用いることも通常おこなわれる。

他の賦形剤は例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤と、商標Aerosilで販売されているコロイド状二酸化ケイ素のようなグライダント(glidant)とを包含することができる。

本発明による固体経口投与形は、多孔質の速度制御膜によって囲まれた上述したような固体分散系を含有するコアを含む錠剤の形状であることもできる。適切には、固体分散系は直接の圧縮成形と、その後の速度制御膜による被覆とに適した即刻放出(instant release)錠剤コアの形状である。このような製剤に付随する主要な問題点は、容易に圧縮成形可能でありながら、所望の効果を与える適当な錠剤成分の選択である。即刻放出錠剤コアを得るためには、固体分散系に例えば標準の圧縮成形ベース(compression base)、圧縮成形可能な糖(compressible

sugar)、可溶化剤及び滑沢剤のような、標準の錠剤賦形剤をブレンドすることが適切である。この種類の投与形では、有効成分の放出が拡散機構によって制御される。

錠剤の硬度と脆砕性とは膜被覆錠剤の特性決定に重要な役割を果たす。コア錠剤が被覆プロセスに耐えるほど十分に堅牢であることが重要である。

1日1回の投与に適した望ましい放出プロファイルを得るためには、速度制御膜が主要な割合の製薬的に受容されるフィルム形成性の水不溶性ポリマーと少ない割合の製薬的に受容されるフィルム形成性の水溶性ポリマーとを含有することが適切である。

本明細書で用いるかぎり、水溶性ポリマーなる用語は、水に対して自由に透過性であるポリマーを包含し、本明細書で用いるかぎり、水不溶性ポリマーなる用語は、以下で述べるように、水に対して低透過性であるポリマーを包含する。

存在する場合の膜中の水溶性ポリマーは好ましくは、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、寒天、カラギーナン、キサンタン又はポリエチレングリコール又はこれらの混合物から選択される。

ポリマー被膜中に種々な親水性剤(hydrophilic agent)を組み入れて、前記被膜にチャンネルを形成することを利用して、一般により直線的な放出速度を生じることができる。このような親水性剤はフマル酸、クエン酸、酒石酸、クエン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、フマル酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、単糖類、及び二糖類を包含する。特に適切な単糖はグルコースである。

或いは、膜中の水溶性ポリマーの代わりに、有効成分と水とに対して自由に透過性である、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマー等のポリマー物質を用いることができる。

種々な難溶性有効成分と水とに対して自由に透過性である適切なポリマーは、商標 EUDRAGIT<sup>®</sup> RL で販売されるポリマーである。

好ましくは、膜中の水不溶性ポリマーはエチルセルロース、酢酸セルロース、プロピオン酸セルロース（低分子量、中分子量、高分子量）、酢酸プロピオン酸

セルロース、酢酸酪酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、三酢酸セルロース、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリ（エチルメタクリレート）、ポリ（ブチルメタクリレート）、ポリ（イソブチルメタクリレート）、ポリ（ヘキシルメタクリレート）、ポリ（イソデシルメタクリレート）、ポリ（ラウリルメタクリレート）、ポリ（フェニルメタクリレート）、ポリ（メチルアクリレート）、ポリ（イソプロピルアクリレート）、ポリ（イソブチルアクリレート）、ポリ（オクタデシルアクリレート）、ポリ（エチレン）、低密度ポリ（エチレン）、高密度ポリ（エチレン）、ポリ（プロピレン）、ポリ（エチレンオキシド）、ポリ（エチレンテレフタレート）、ポリ（ビニルイソブチルエーテル）、ポリ（酢酸ビニル）、ポリ（塩化ビニル）又はポリウレタン又はこれらの混合物から選択される。

膜の水不溶性ポリマーは天然生成ポリマー又は樹脂をも含むことができる。

したがって、他の好ましい水不溶性ポリマーはセラック、キトサン、ビャクシンガム、又はこれらの混合物から選択された天然生成ポリマーから選択される。

或いは、膜中の水不溶性ポリマーの代わりに、有効成分と水とに対して低透過性であり、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマー等のポリマー物質を用いることができる。

種々な難溶性有効成分と水とに対して低透過性である適当なポリマーは、商標 EUDRAGIT RS で販売されるポリマー、又はその透過性が pH 依存性であり、商標 EUDRAGIT L、EUDRAGIT S 若しくは EUDRAGIT E で販売されるポリマーである。このカテゴリーにおいて特に好ましいポリマーは EUDRAGIT S である。

EUDRAGIT ポリマーは、アクリレート及び／又はメタクリレートに基づくポリマーラッカー物質である。商標 EUDRAGIT RL 及び EUDRAGIT RS で販売されるポリマー物質は、第4級アンモニウム基を少量含むアクリル酸エステルとメタクリル酸エステルとのコポリマーからなるアクリル樹脂であり、これらは Messrs. Rohm Pharma GmbH のパンフレット“EUDRAGIT”（1984）に述べられており、これにはこれらの製品

の詳細な物理－化学的データが記載されている。アンモニウム基は塩として存在し、ラッカーフィルムの透過性を生じる。EUDRAGIT RL及びEUDRAGIT RSは、pHに関係なく、それぞれ自由透過性（RL）又は低透過性（RS）である。

EUDRAGIT Sはメタクリル酸とメタクリル酸エステルとから合成されるアニオンポリマーである。これは酸と純水とに不溶性である。アルカリとの塩を形成することによって、中性から弱アルカリ性の環境では溶解性になる。EUDRAGIT Sの透過性はpH依存性である。pH 6.0を越えると、このポリマーはますます透過性になる。EUDRAGIT SはMessrs. Rohm Pharma GmbHのパンフレット“EUDRAGIT S”（1986）に述べられており、これにはこの製品の詳細な物理－化学的データが記載されている。

ポリマー物質のコーティング溶液／懸濁液は適当な溶媒又は溶媒混合物中に溶解／懸濁した1種以上のポリマーを含む。コーティング溶液／懸濁液中のポリマー物質の濃度は最終的溶液／懸濁液の粘度によって決定される。ポリマー溶液／懸濁液への可塑剤の添加は、製剤に依存して、ポリマーフィルムの弾性とさらに安定性も改良し、長期間にわたる貯蔵中のポリマー透過性の変化を防止するために必要になる場合もある。

このような変化は薬物放出速度に影響を与える可能性がある。適当な可塑剤はポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、ジメチルフタレート、ジエチルフタレート、ジブチルフタレート、ジブチルセバケート、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、トリエチルアセチルシトレート、ひまし油及び種々な割合のアセチル化モノグリセリドを包含する。

活性錠剤に種々な透過性の膜を塗布することは、活性コアの微細環境からの有効な溶解及び分散を可能にする。コーティング剤として用いるために特に適切なポリマーはセルロース及びポリ（メタクリレート）に基づくポリマーである。ポリマー塗布は最も適切にはC. F. 360グラニューレーターにおいておこなわれる。



ポリマー供給／塗布に用いるために好ましい溶媒はアセトン、イソプロピルアルコール及び工業用メチル化アルコール(methylated spirit)を包含する。

上記情報に基づいて、改良された可溶化／湿潤性及び改良された制御吸収／放出を得るために、上記固体分散系を組み入れる他の方法も当業者に明らかであると思われる。

#### 図面の簡単な説明

図1は、実施例1と2の製剤の投与後のニフェジピンの血漿レベル（ng/ml）対時間（時）のプロットであり；

図2は、実施例3と4の製剤の投与後のニフェジピンの血漿レベル（ng/ml）対時間（時）のプロットであり；

図3は、実施例5と基準製品の製剤の投与後のニフェジピンの血漿レベル（ng/ml）対時間（時）のプロットであり；

図4は、実施例6と実施例7の錠剤製剤の投与後のシサプリドの血漿レベル（ng/ml）対時間（時）のプロットであり：曲線（a）は実施例6の錠剤製剤に対応し、曲線（b）は実施例7の錠剤製剤に対応する；及び

図5は、実施例8～11と基準製品の製剤の投与後のシサプリドの血漿レベル（ng/ml）対時間（時）のプロットである。

#### 発明を実施するための形態

本発明を下記実施例によってさらに説明する。

##### 実施例1（比較例）

#### 錠剤の製造

下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
ニフェジピリン	12.82
Methocel K15M	64.10
Avicel PH101	22.22

ステアリン酸マグネシウム

0.86

この錠剤ブレンドをK i l l i a n R T S 錠剤プレス中で55Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のi n v i t r o 溶解を1.25% S L S 水溶液 (p H 6.8 媒質、900 m l 量及び37℃±0.5の温度) 中で、100 r . p . m . のU S P A p p a r a t u s I I (パドル) において評価した。

下記結果が得られた：

時間 ( 時 )	放出 %
1 . 0	2 . 5
2 . 0	8 . 7
4 . 0	21 . 7
6 . 0	30 . 3
8 . 0	43 . 3
10 . 0	52 . 5
24 . 0	101 . 0

#### 実施例 2

##### 固体分散系の製造

L u t r o l F 1 2 7 ( 5 0 0 g ) を80℃に加熱することによって溶融した。溶融L u t r o l にニフェジピン ( 5 0 0 g ) を徐々に加えて、溶融L u t r o l 中に分散させた。混合を2時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量 %
固体分散系	23 . 43
M e t h o c e l K 1 5 M	56 . 30
A v i c e l P H 1 0 1	19 . 52
ステアリン酸マグネシウム	0 . 75

この錠剤ブレンドをK i l l i a n R T S 錠剤プレス中で52Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のi n v i t r o 溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
1 . 0	5 . 3
2 . 0	8 . 2
4 . 0	20 . 3
6 . 0	31 . 6
8 . 0	42 . 3
10 . 0	53 . 6
24 . 0	110 . 8

実施例1と2において製造した製剤の薬物動態データの比較を表1と図1とに示す。

表1

パラメーター	実施例1	実施例2
A U C*（0～24）	85.54±54.12	153.10±75.85
C m a x**	8.58±4.32	16.10±9.21
T m a x***	12.89±9.05	12.78±9.25

\* 血漿薬物レベル対時間曲線下の面積

\* 血漿薬物レベル対時間曲線下の面積

\*\* 得られた最大血漿薬物濃度

\*\*\* C m a x に達した時間

生体適合性の増強を伴う固体分散系の包含の効果（実施例2）は、実施例1（原料物質のみ）と実施例2との比較から明らかである。

### 実施例3

#### 固体分散系の製造

L u t r o l F 1 2 7（1500g）を80℃に加熱することによって熔融した。熔融L u t r o l にニフェジピン（500g）を徐々に加えて、熔融L u

t r o l 中に分散させた。混合を2時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

#### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	35.29
M e t h o c e l K 1 5 M	30.00
M e t h o c e l K 1 0 0 L V	0.1
A v i c e l P H 1 0 1	33.35
ステアリン酸マグネシウム	0.86
A e r o s i l 2 0 0	0.4

この錠剤ブレンドを F e t t e E I 錠剤プレスにおいて73Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤の i n v i t r o 溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
1.0	9.8
2.0	19.3
4.0	41.7
6.0	55.8
8.0	67.5
10.0	77.3
12.0	88.6
24.0	103.9

#### 実施例4

##### 固体分散系の製造

この固体分散系は実施例3において製造された固体分散系に相当した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	35.29
Methocel K15M	0.10
Methocel K100LV	40.00
Avicel PH101	23.35
ステアリン酸マグネシウム	0.86
Aerosil 200	0.40

この錠剤ブレンドをFette EI錠剤プレスにおいて73Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のin vitro溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
1.0	22.2
2.0	38.5
4.0	67.9
6.0	92.1
8.0	103.1
10.0	105.6
12.0	105.5
24.0	106.2

実施例3と4において製造した製剤の薬物動態データの比較を表2と図2とに示す。

表2

パラメーター	実施例3	実施例4
AUC <sub>s</sub>	305.22±132.25	321.34±109.66
C <sub>max</sub>	23.38±8.75	43.04±15.40
T <sub>max</sub>	3.70±2.63	2.75±0.98

高い割合の高粘度Methocel（実施例4に比べて）を用いる実施例3は、より緩慢な溶解プロファイルを示し、したがって、より平坦なin vivo血漿プロファイルを示すので、異なる等級のMethocelによって得られることができるプロファイル変化を実証する。

#### 実施例5

##### 固体分散系の製造

Lutrol F127（4500g）を80℃に加熱することによって熔融した。熔融Lutrolにニフェジピン（1500g）を徐々に加えて、熔融Lutrol中に分散させた。混合を2時間続けてから、固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	35.29
Methocel K15M	15.00
Methocel K100LV	0.1
Avicel PH101	47.95
ステアリン酸マグネシウム	0.86
Aerosil 200	0.8

この錠剤ブレンドをFette EI錠剤プレスにおいて90Nの平均硬度に錠剤化した。この錠剤のin vitro溶解を実施例1において指定したような条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
1.0	15.7
2.0	40.0
4.0	63.9
6.0	81.7

8.0                      103.8  
10.0                      109.9

実施例5において製造した製剤と商業的に入手可能な1日1回ニフェジピン錠剤（以下では、基準と呼ぶ）との薬物動態データの比較を表3と図3とに示す。

表 3

パラメーター	実施例 5	基準
A U C (0-36)	374.93±107.68	376.24±135.45
C m a x	39.25±13.54	40.87±15.09
T m a x	3.60±1.43	3.45±1.17
F % ****	1.04±0.22	-

\*\*\*\* F % = 実施例の基準に対する比

#### 実施例 6

##### 固体分散系の製造

B A S F ( I r e l a n d ) L i m i t e d から入手した L u t r o l F 1 2 7 ( 4 6 3 g ) を 8 0 ℃ に加熱することによって溶融した。溶融 L u t r o l に J a n s s e n P h a r m a c e u t i c a N . V . から入手したシサブリド ( 2 3 7 g ) と、R . B . C h e m i c a l s から入手した酒石酸 ( 1 5 0 g ) と、F o r u m C h e m i c a l s から入手したラクトース ( 1 5 0 g ) とを徐々に加えて、溶融 L u t r o l 中に分散させた。最後のラクトースを加え終わるまで 0 . 5 時間、混合を続けた。得られた固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

##### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	24.2
M e t h o c e l K 1 5 M	20.00
A v i c e l P H 1 0 1	55.3

ステアリン酸マグネシウム

0.5

この錠剤ブレンドをK i l l i a n R T S 錠剤プレス中で129 Nの平均硬度に錠剤化した。

このようにして製造した錠剤のi n v i t r o溶解を0.01 M H C l 溶解媒質（900 m l 量及び37℃±0.5℃の温度）を用いて、50 r . p . m . の標準U S P A p p a r a t u s I I （パドル）において評価した。指定サンプリング時間に6.0 m l のアリコートを取り出し、0.45 μ m フィルターに通して濾過した。0.01 M H C l による4/10希釈をおこない、270 n m における吸光度を0.01 M H C l に対して測定した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
0.5	13.8
1.0	16.7
2.0	22.2
4.0	33.0
6.0	41.5
8.0	49.9
10.0	57.0
12.0	61.3
16.0	67.3
24.0	81.2

上記によって製造された錠剤製剤によって得られたシサプリドの血漿レベルを10人の健康な男性被検者において評価した。結果は図4に示す、図4において曲線（a）は本発明の実施例に相当する。

#### 実施例7

#### 固体分散系の製造

L u t r o 1 F 1 2 7（463 g）を80℃に加熱することによって熔融した。熔融L u t r o 1 にシサプリド（237 g）と、酒石酸（150 g）と、ラ



クトース (150g) とを徐々に加えて、熔融 Lutrol 中に分散させた。最後のラクトースを加え終えるまで 0.5 時間、混合を続けた。得られた固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

#### 錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	24.2
Methocel K100LV	40.00
Avicel PH101	35.3
ステアリン酸マグネシウム	0.5

この錠剤ブレンドを Killian RTS 錠剤プレス中で 139N の平均硬度に錠剤化した。

このようにして製造した錠剤の *in vitro* 溶解を実施例 6 において指定した条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間 (時)	放出%
0.5	8.4
1.0	12.0
2.0	21.3
4.0	43.4
6.0	54.1
8.0	70.5
10.0	87.6
12.0	98.7
16.0	108.3
24.0	112.5

上記によって製造された錠剤製剤によって得られたシサプリドの血漿レベルを 10 人の健康な男性被検者において前記と同様に評価した。結果は図 4 に示す、

図4において曲線(b)は本発明の実施例に相当する。

実施例6と7の錠剤製剤に基づく*in vitro*試験では、10人の被検者の各々が40mg錠剤1個を1日1回投与された。

図4から、図6と7の錠剤製剤が長期間にわたる吸収と血漿レベルプロファイルとを有することが明らかであろう。各製品は初期の迅速な吸収速度(最初の4時間にわたる)と残りの12~16時間にわたる緩慢な吸収速度とを有する吸収段階を示す。

実施例7の製品に比した実施例6の製品の血漿レベルの主な差異は、実施例7の製品がより顕著なピーク濃度(*C<sub>max</sub>*)を有し、実施例6の製品がより長時間にわたる吸収及び血漿レベルプロファイルを有することである。両製品は共通の固体分散製剤を共有するが、放出速度特性と、速度制御を得るために用いられるセルロースをベースとするポリマーの粘度等級とにおいて異なる。

実施例6と7の*in vivo*データに関する薬物動態パラメーターの概要を表4に示す。

表4

パラメーター	実施例6 (40mg)	実施例7 (40mg)
AUC(0~無限大) (ng x h / ml)	1148.10 ± 595.10	1125.85 ± 276.37
C <sub>max</sub> (ng / ml)	44.14 ± 16.01	55.71 ± 9.72
T <sub>max</sub> (時)	7.30 ± 4.72	5.70 ± 3.83
K <sub>el</sub> ***** (1 / 時)	0.082 ± 0.027	0.079 ± 0.023
T <sub>1/2</sub> ***** (時)	9.24 ± 2.78	9.78 ± 4.13

\*\*\*\*\* 消失速度定数

\*\*\*\*\* 血漿中の薬物半減期

実施例 8固体分散系の製造

L u t r o l F 6 8 ( 2 0 8 7 . 4 g ) を 8 0 ℃ に 加 熱 す る こ と に よ っ て 溶 融 し た。溶融 L u t r o l に シ サ プ リ ド ( 5 2 2 . 4 g ) と、酒石酸 ( 3 9 1 . 4 g ) と を 徐 々 に 加 え て、溶融 L u t r o l 中 に 分 散 さ せ た。混 合 を 1 時 間 続 け て 从 ら、固 体 分 散 系 を 室 温 に お い て 冷 却 さ せ た 後 に、粉 碎 し た。

錠剤の製造

固 体 分 散 系 に 下 記 錠 剤 形 成 成 分 を 指 定 割 合 で ブ レ ン ド す る こ と に よ っ て、錠 剤 製 剤 を 製 造 し た：

成分	重量%
固 体 分 散 系	3 2 . 8
M e t h o c e l K 1 0 0 L V	4 0 . 0
M e t h o c e l K 1 5 M	0 . 1
A v i c e l P H 1 0 1	2 6 . 1
A e r o s i l 2 0 0	0 . 5
ス テ ア リ ン 酸 マ グ ネ シ ウ ム	0 . 5

こ の 錠 剤 ブ レ ン ド を K i l l i a n R T S 錠 剤 プ レ ス 中 で 1 2 5 N の 平 均 硬 度 に 錠 剤 化 し た。こ れ ら の 錠 剤 の i n v i t r o 溶 解 を 実 施 例 6 に お い て 指 定 し た 条 件 下 で 評 価 し た。下 記 結 果 が 得 ら れ た：

時間 ( 時 )	放出%
0 . 5	6 . 3
1 . 0	8 . 5
2 . 0	1 4 . 4
4 . 0	2 8 . 6
6 . 0	3 7 . 9
8 . 0	5 1 . 1
1 0 . 0	6 0 . 7
2 4 . 0	1 0 4 . 6

実施例 9固体分散系の製造

酒石酸（156.4 g）をエタノール（833 g）中に溶解した。別の容器において、シサプリド（500 g）をアセトン（5000 g）中に溶解し、次に Lutrol F68（2001.7 g）を溶解した。2つの溶液を50℃において混合し、溶媒を高温において真空下で蒸発させた。得られた熔融固体分散系を室温において冷却させた後に、粉碎した。

錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

<u>成分</u>	<u>重量%</u>
固体分散系	30.35
Methocel K100LV	5.0
Methocel K15M	10.0
Avicel PH101	53.65
Aerosil 200	0.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で108Nの平均硬度に錠剤化した。これらの錠剤のin vitro溶解を実施例6において指定した条件下で評価した。下記結果が得られた：

<u>時間（時）</u>	<u>放出%</u>
0.5	6.6
1.0	10.2
2.0	16.7
4.0	26.1
6.0	32.8
8.0	40.0
10.0	44.3
24.0	84.1

実施例 10固体分散系の製造

用いた固体分散系は実施例9の固体分散系であった。

錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	30.35
Methocel K100LV	40.0
Methocel K15M	0.1
Avicel PH101	28.55
Aerosil 200	0.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5

この錠剤ブレンドをKillian RTS錠剤プレス中で115Nの平均硬度に錠剤化した。これらの錠剤のin vitro溶解を実施例6において指定した条件下で評価した。下記結果が得られた：

時間（時）	放出%
0.5	5.0
1.0	9.5
2.0	16.0
4.0	28.4
6.0	40.1
8.0	49.5
10.0	65.7
24.0	103.9

実施例 11（比較例）固体分散系の製造

用いた固体分散系は実施例9の固体分散系であった。

錠剤の製造

固体分散系に下記錠剤形成成分を指定割合でブレンドすることによって、小型錠剤製剤を製造した：

成分	重量%
固体分散系	29.75
Avicel PH101	58.93
Aerosil 200	2.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5

この錠剤ブレンドをKillean RTS錠剤プレス中で75Nの平均硬度に錠剤化した。

小型錠剤の被覆

上記小型錠剤の500g量をHi-Coater（商標）において下記コーティング溶液によって10.7%の重量増加まで被覆した。

成分	重量%
Eudragit L12.5	50.0
ジエチルフタレート	1.25
タルク	1.50
イソプロパノール	44.4
精製水	2.85

さらに500gの小型錠剤をHi-Coaterにおいて下記コーティング溶液によって8.6%の重量増加まで被覆した。

成分	重量%
Eudragit S12.5	50.0
ジエチルフタレート	1.25
タルク	1.55
イソプロパノール	44.35
精製水	2.85

最終投与形

最終投与形は3個の非被覆小型錠剤と、3個のEudragit L被覆小型錠剤と、3個のEudragit S被覆小型錠剤とを充填した二重零カプセル(double zero capsule)であった。この製剤は図5に示すように長時間にわたって滑らかな血漿プロファイルを生じた。

非被覆小型錠剤は酸中での迅速な崩壊(<7分間)と、0.01N HCl中での溶解時に95%放出を示した。腸溶性被覆錠剤は酸中で崩壊を示さなかった(60分間まで)が、SLSを含むpH6.8緩衝剤中での溶解時に100%放出を示した。

実施例8～11において製造された製剤と、商標Prepulsidで販売される製品(以下では基準と呼ぶ)との薬物動態データの概要は表5と図5とに示す。

表 5

パラメーター	実施例 8	実施例 9	実施例 10	実施例 11	基準
AUC	2027.58	1747.99	1982.09	1820.12	2124.80
(無限大)	±554.90	±765.87	±860.97	±619.91	±650.96
Cmax	111.54	92.36	84.24	85.81	101.94
	± 31.34	± 40.51	± 21.86	± 22.27	± 24.45
Tmax	4.30±	4.20±	7.40±	3.90±	13.55±
	0.95	1.23	4.25	1.60	3.7
F%	99.2 ±	82.2 ±	94.7 ±	88.6 ±	
	27.3	23.1	31.0	28.5	

#### 請求の範囲

1. 親水性ポロキサマーポリマー中に水難溶性の有効成分の固体分散系を含む、経口投与用の制御放出製剤であって、前記固体分散系に、ヒドロゲルマトリックスを形成するための、その2%溶液が100～100,000センチポアズの範囲内の粘度を有する水膨潤性ヒドロキシプロピルメチルセルロースと、1種以上の錠剤形成成分とがブレンドされて、錠剤コアが形成され、前記錠剤コアがそれ自体として又はポリマーコーティングによるコアの被覆後に経口投与後の長時間にわたる前記有効成分の治療レベルを得るために有効である上記製剤。

2. 固体分散系が界面活性剤要素を包含する、請求項1記載の製剤。

3. 界面活性剤要素がラウリル硫酸ナトリウム、カルボン酸ナトリウム、アルキルスルフェート、ポリエチレングリコールエステル、ポリエチレンエーテル、ソルビタンエステル、エトキシ化ソルビタンエステル及びアルキルトリメチルアンモニウムハライド並びにこれらの混合物から選択される、請求項2記載の製剤。

4. 固体分散系が酸要素を包含する、請求項1～3のいずれかに記載の製剤。

5. 酸要素がアジピン酸、アスコルビン酸、クエン酸、フマル酸、リンゴ酸、コハク酸及び酒石酸から選択される、請求項4記載の製剤。

6. 固体分散系が塩基要素を包含する、請求項1～3記載の製剤。

7. 塩基要素が炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム及び水酸化ナトリウムから選択される、請求項6記載の製剤。

8. 界面活性剤、酸又は塩基要素が有効成分に対して0.01:1.0から5.0:1.0までの重量比で存在する、請求項2～7のいずれかに記載の製剤。

9. 有効成分とポロキサマーとが重量で0.1:1.0から10.0:1.0までの量で存在する、請求項1～8のいずれかに記載の製剤。

10. ポロキサマーが60重量%～90重量%のポリオキシエチレンを含有する、請求項1～9のいずれかに記載の製剤。

11. 多重粒子形である、請求項1～10のいずれかに記載の製剤。

12. 小型錠剤の形状である、請求項11に記載の製剤。

13. 前記固体分散系の即時放出量を包含する、請求項11又は12に記載の製剤。

14. ヒドロキシプロピルメチルセルロースが5～75重量%量で存在する、請求項1～13のいずれかに記載の製剤。

15. コアが多孔質の速度制御膜によって囲まれている、請求項1～14の



いずれかに記載の製剤。

16. 有効成分がシサプリド、シクロスポリン、ジクロフェナク、フェロジピン、イブプロフェン、インドメタシン、ニカルジピン、ニフェジピン、テルフェナジン及びテオフィリンから選択される、請求項1～15のいずれかに記載の製剤。

17. 実質的に本明細書の上記で説明し、例示した通りである、経口投与用の制御放出製剤。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Internat. Application No. PCT/IE 96/00039
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K9/14 A61K9/20		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 317 780 A (AMERICAN CYANAMID COMPANY) 31 May 1989  see claims 1-8 see examples 1-4  ---	1,2, 10-18, 20,21
X	DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, vol. 18, no. 16, 1992, pages 1719-1739, XP000612180 HAWLEY, A. R. ET AL.: "Physical and chemical characterization of thermosoftened bases for molten filled hard gelatin capsule formulations" see the whole document  -----	1,2,10, 11,15, 20,21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :  "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
9 December 1996		20.12.96
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer:  VENTURA AMAT, A

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Internat. Application No.

PCT/1E 96/00039

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-317780	31-05-89	AU-A- 2587088	25-05-89
		DE-A- 3871343	25-06-92
		JP-A- 2000655	05-01-90
		US-A- 5160734	03-11-92
-----			

---

フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, LS, MW, SD, SZ, UG), UA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN

(72)発明者 マイアーズ, マイケル  
アメリカ合衆国ヴァージニア州 22011,  
アッシュバーン, ゴールデン・メドー・サークル 43514